

192

CONTRIBUTION
à l'étude pharmacodynamique de la
DIOCAÏNE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

POUR L'OBTENTION

DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE DENTAIRE

PAR

HENRI MONNEY

Médecin-Dentiste, diplômé de la Confédération Suisse

GENÈVE

IMPRIMERIE HENRI STUDER, ROND-POINT DE PLAINPALAIS, 8

1927

CONTRIBUTION
à l'étude pharmacodynamique de la
DIOCAÏNE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

POUR L'OBTENTION

DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE DENTAIRE

PAR

HENRI MONNEY

Médecin-Dentiste, diplômé de la Confédération Suisse

GENÈVE

IMPRIMERIE HENRI STÜDER, ROND-POINT DE PLAINPALAIS, 8

1927

La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de M. le Professeur B. Wiki, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 22 Décembre 1926.

Le Doyen : Prof. ROCH.

A mon cher père



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Nous tenons à cœur de témoigner à notre cher et vénéré maître, Monsieur le Professeur WIKI, notre sincère et profonde gratitude pour les précieux conseils qu'il a bien voulu nous prodiguer au cours de l'élaboration de notre thèse.

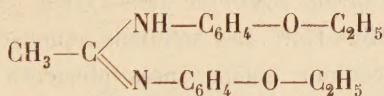
Nos remerciements les plus chaleureux à Monsieur le Professeur BUJARD pour le grand dévouement qu'il nous a témoigné en faisant l'examen histologique de nos pièces.

A Monsieur le Dr BÉBOUX, Assistant au Laboratoire de thérapeutique, notre grande reconnaissance pour ses importantes indications durant nos expériences.

INTRODUCTION

Sur le conseil de M. le Prof. Wiki, nous avons entrepris l'étude pharmacodynamique d'un nouvel anesthésique local, la Diocaïne. Ce produit a été mis gracieusement à notre disposition par la maison Ciba, à Bâle.

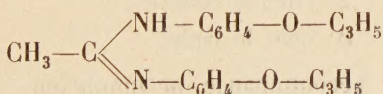
Au point de vue chimique, la Diocaïne rappelle par sa constitution l'holocaïne. Cette dernière est une diéthoxy-éthényl-diphénylamidine :



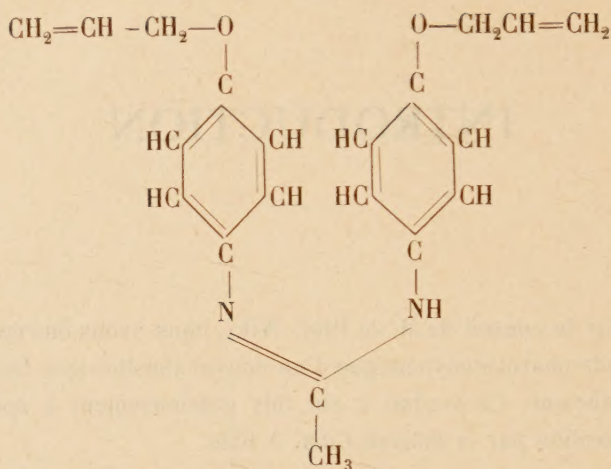
où le radical trivalent $\text{CH}_3-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$, appelé éthényle, est

combiné à $-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{NH} \end{array}$, une amidine substituée.

Dans la Diocaïne nous trouvons 2 restes « allyle » à la place des éthyles de l'holocaïne ; il s'agit donc ici d'une diallyloxy-éthényl-diphénylamidine :



ou, en formule développée :



La Diocaïne est le chlorhydrate de ce corps.

Elle se présente sous forme de sel incolore, très soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther. Son point de fusion est de 152°-153°. Les solutions aqueuses ne changent pas de couleur, même après plusieurs semaines ; après quelques mois il s'y développe une teinte légèrement rose. La solution ne perd pas son efficacité, ni par des ébullitions répétées, ni par une longue consommation.

Nos recherches seront exposées dans l'ordre suivant :

I. Effets généraux et toxicité.

A. Action générale :

- 1) chez la grenouille ;
- 2) chez le cobaye ;
- 3) chez le lapin.

B. Accoutumance, accumulation.

II. Effets cardiovasculaires et respiratoires.

III. Effets sur le système nerveux :

- 1) sur l'œil ;
- 2) sur les terminaisons nerveuses ;
- 3) sur le tronc nerveux.

IV. Discussion.

V. Conclusions.

I. Effets généraux et toxicité

A. Action générale

1) Injections dans le sac lymphatique de grenouilles.

Nous avons injecté des solutions de Diocaïne à 1-5⁰/₁₀₀ dans le sac lymphatique thoracique de grenouilles vertes et rousses.

1 egr. par kg. d'animal peut-être considéré comme dose active minima, 3-8 egr. par kg. comme doses très actives, mais non mortelles : 10 egr. par kg. par contre, représentent la dose sûrement mortelle.

Une grenouille ayant reçu 1 egr. par kg., montre environ 1 minute après l'injection déjà, un état d'hyperexcitation. Spontanément elle fait des sauts exagérés, et elle réagit très fortement au moindre pincement des pattes. Cet état dure environ 20 minutes, puis l'animal se calme, réagit de moins en moins, et 25-30 minutes après l'injection, la grenouille se laisse mettre sur le dos et demeure dans cette position. Ses réflexes pourtant sont restés vifs : lorsqu'on lui pince les pattes, elle fait quelques efforts pour se retourner, mais n'y parvient pas. Puis 1-2 heures plus tard, la grenouille se retourne spontanément, ou par suite d'une excitation quelconque, et reprend une attitude normale. A partir de ce moment on peut la considérer comme rétablie.

Les doses de 5-8 *cgr. par kg.* sont toxiques, mais non mortelles. Peu de temps après l'injection, la grenouille se montre hyperexcitable. Elle s'agite : ses réflexes sont fortement exagérés, mais cette période ne dure que peu de temps. Déjà 5-10 minutes plus tard, la grenouille se laisse mettre sur le dos, et ses efforts pour se retourner restent infructueux. Elle réagit pourtant encore fortement au pincement des pattes. 25-40 minutes environ après l'injection, l'animal, resté sur le dos, ne montre plus aucune spontanéité, et bientôt après, la grenouille ne réagit plus au pincement des pattes. Le réflexe cornéen devient très faible, puis nul. La respiration sushyoïdienne et abdominale n'est plus perceptible. L'on ne voit plus battre le cœur contre la paroi thoracique. La grenouille est flasque et paraît morte. Ce n'est qu'en examinant sous le microscope la circulation du sang dans la membrane interdigitale que l'on peut s'assurer que l'animal est encore en vie. Cet état de mort apparente peut durer plusieurs heures.

Puis les réflexes réapparaissent ; un peu plus tard la spontanéité revient, et enfin la grenouille se retrouve de nouveau dans un état approximativement normal. Elle ne garde qu'une certaine hyperexcitabilité qui peut durer 2-3 jours.

La dose mortelle est de 10 *cgr. par kg.* Pendant les quelques minutes qui suivent l'injection, la grenouille se montre hyperexcitable et agitée, mais déjà 5 minutes après l'injection, elle se laisse mettre sur le dos : pourtant elle parvient encore à se retourner d'elle-même. Bientôt après, ses tentatives restent vaines, et l'animal reste sur le dos. A ce moment il répond encore fortement au pincement des pattes. L'on n'aperçoit plus la respiration sushyoïdienne. 15 minutes après l'injection, la grenouille a perdu toute spontanéité et toute réflexivité ; elle est devenue flasque..

Le cœur bat encore, ainsi que l'examen au microscope de la membrane interdigitale permet de le constater, mais, 10 minutes plus tard, le cœur s'arrête : la grenouille est morte.

Nous pouvons résumer l'action de la Diocaïne sur la grenouille de la façon suivante :

Au début il y a une phase d'excitation et d'hyperexcitabilité. Ensuite vient une phase de dépression avec suppression de toute spontanéité d'abord, et de la réflexivité ensuite, et, à la dose suffisante : arrêt de la respiration et affaiblissement du cœur. Puis, la grenouille retourne à l'état approximativement normal (dans l'espace de 2-20 heures), tout en gardant encore pendant plusieurs jours un certain degré d'hyperexcitabilité, ou bien, si la dose a été suffisante, la mort apparente est suivie de l'arrêt du cœur.

La dose mortelle de la Diocaïne se trouve être très petite, quand on la compare avec celles d'autres anesthésiques locaux. Nous reproduisons ici une partie du tableau de Poulsson [dans A. Deffler : *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Tome II, p. 145-147 (1920)], en le complétant par des données fournies par des recherches de M. le Prof. Wiki, et les thèses de Welti et Jacottet.

Dose mortelle par kg. de grenouille

- 75 mgr. pour la stovaïne.
- 55-60 mgr. pour la novocaïne.
- 42-50 mgr. pour la cocaïne.
- 35-40 mgr. pour l'anesthésique butylique (Jacottet).
- 25 mgr. pour l'alypine (Stelnberg).
- 24-25 mgr. pour l'holocaïne (Wiki)
- 20-25 mgr. pour l'apothésine (Welti).

Nous ajoutons

- 40 mgr. pour la diocaïne.

La dose mortelle de la Diocaïne est donc 4-5 fois plus faible que celle de la cocaïne, et 2 fois $\frac{1}{2}$ plus petite que celle de l'holocaïne.

Nous mentionnerons à titre d'exemple quatre de nos protocoles d'expériences. Le premier montre l'effet d'une dose faible de Diocaine, et le deuxième celui d'une dose toxique moyenne : le troisième est celui de l'injection d'une forte dose de l'anesthésique. Enfin un protocole pour la dose mortelle.

EXPÉRIENCE N° 1

GRENOUILLE 62 gr.

- 3 h. 10. Injection dans le sac lymphatique thoracique de 0,12 cc. d'une solution de Diocaïne à $\frac{1}{2} \frac{0}{0} = 1 \text{ cgr.}$
par kg. d'animal.
- 3 h. 11. La grenouille est agitée, fait de grands sauts. Elle réagit très fortement au pincement des pattes.
- 3 h. 20. Montre moins de vivacité.
- 3 h. 30. La grenouille reste immobile, la tête haute. Mise sur le dos elle peut se retourner, quoiqu'avec peine.
- 3 h. 35. Se laisse mettre sur le dos et y reste. Lorsqu'on lui pince les pattes, elle fait des efforts vains pour se retourner. Cet état dure plus d'une heure.
- 5 h. A la suite d'un pincement des pattes, la grenouille parvient à se remettre sur le ventre, et prend une attitude normale.

EXPÉRIENCE N° 2

GRENOUILLE 26 gr.

- 2 h. 45. Injection dans le sac lymphatique thoracique de 0,16 cc. d'une solution de Diocaïne à $\frac{1}{2} \frac{0}{0} = 3 \text{ cgr.}$
par kg.
- 2 h. 50. La grenouille saute de droite et de gauche. Elle ne se laisse pas mettre sur le dos.
- 2 h. 55. Elle reste tranquille, en position normale. Se laisse mettre sur le dos.

3 h. La respiration sushyoidienne est à peine visible. Les réflexes sont vifs.

3 h. 10. La respiration sushyoidienne revient par moments. Forte exagération des réflexes.

Si l'on frappe sur l'assiette sur laquelle se trouve la grenouille, mise sur le dos, cette dernière fait de grands efforts, ressemblant à des mouvements de natation, sans réussir à se retourner. Le cœur bat régulièrement environ 36 fois par minute.

Le lendemain, nous avons trouvé la grenouille complètement rétablie.

EXPÉRIENCE N° 3

GRENOUILLE 24 gr.

2 h. 25. Injection dans le sac lymphatique thoracique de 0,38 cc. d'une solution de Diocaïne à $\frac{1}{2}\%$ = 8 cgr. par kg.

2 h. 27. La grenouille est agitée ; elle saute continuellement.

2 h. 30. Elle perd sa spontanéité, reste tranquille. Elle se laisse mettre sur le dos, mais parvient encore à se retourner d'elle-même.

2 h. 32. La grenouille, mise sur le dos, ne se retourne plus. Par contre elle réagit fortement au pincement des pattes.

2 h. 37. La respiration sushyoidienne a cessé. Réflexes exagérés.

3 h. 05. Plus de réaction au pincement des pattes. Réflexes abolis. A l'examen du thorax à jour frisant, on n'aperçoit plus les battements de cœur. La grenouille est flasque, ses membres sont étalés. Seule la constatation au microscope de la circulation sanguine dans la membrane interdigitale permet d'affirmer que l'animal est encore en vie.

Le lendemain, nous avons trouvé la grenouille rétablie.

EXPÉRIENCE N° 4

GRENOUILLE 36 gr.

2 h. 55. Injection dans le sac lymphatique thoracique de 0,72 cc. d'une solution de Diocaïne à $\frac{1}{2}\%$ = 10 cgr. par kg.

3 h. La grenouille, après une courte période d'agitation,

reste tranquille en position normale. Lorsqu'on la met sur le dos, elle parvient avec peine à se retourner.

3 h. 01. Mise sur le dos, elle y reste. Le pincement des pattes produit encore une faible réaction de défense. L'on ne voit plus la respiration sushyôidienne.

3 h. 10. Plus de réponse au pincement des pattes. Les réflexes sont abolis. Les battements du cœur ne sont plus visibles. L'animal est flasque.

3 h. 20. La membrane interdigitale, examinée sous le microscope, ne montre plus aucune circulation.

Mort de la grenouille.

Autopsie : Rien de particulier.

2) Injections hypodermiques chez le cobaye.

Pour obtenir une réaction faible, mais nette, il faut injecter *1 cgr. par kg.* d'animal. Bientôt après avoir reçu cette dose, le cobaye a l'air inquiet ; il mâchonne, court de tous côtés dans sa cage. Sa course est gênée par une légère parésie du train postérieur. Parfois l'animal présente de petites secousses, ou un léger tremblement. Ce dernier n'est pas provoqué par une chute de la température de l'animal, car le thermomètre n'indique aucune baisse de la température. Cet état dure environ 50 minutes, puis le cobaye se rétablit complètement et assez rapidement, sans qu'on observe d'autres phénomènes.

Une dose double de la dose active minima, soit *2 cgr. par kg.*, produit déjà une très forte intoxication de longue durée. Le cobaye, après avoir reçu *2 cgr. par kg.*, montre tout d'abord de l'excitation à un degré assez prononcé. Il tourne et se retourne dans sa cage, mâchonne, secoue la tête. 15-25 minutes après l'injection, l'animal commence à perdre l'équilibre ; il chancelle et finit par tomber sur le flanc. Les pattes deviennent raides, la tête est en opisthotonos. A plusieurs reprises l'animal fait des efforts pour

se remettre debout, sans réussir. Les mouvements respiratoires thoraciques sont intenses et trahissent un certain degré de dyspnée parfois. Le cobaye présente des mouvements de course d'une durée de quelques secondes, puis il retombe, pour un temps plus ou moins long, dans l'immobilité, pour reprendre ensuite ses mouvements de course. 30-40 minutes après l'injection, l'on constate une dyspnée très prononcée : le cobaye respire la gueule largement ouverte, comme pour avaler l'air. Une cyanose assez marquée apparaît sur les muqueuses. Pendant tout ce temps, les mouvements de course continuent, par intermittence. L'animal reste pendant plus de 2 heures dans cet état. Puis, après quelques efforts pénibles, il se remet debout, mais son train postérieur reste paralysé assez longtemps encore. Le cobaye a beaucoup de peine à retrouver son équilibre, et ce n'est qu'après plus de 6 heures (à partir de l'injection) qu'il est tout à fait remis.

$2\frac{1}{2}$ cgr. par kg. représentent la dose mortelle pour le cobaye. Après avoir reçu cette dose, l'animal se montre très excité. Il ronge les barreaux de sa cage, cherche à escalader la grille. Mais cet état d'excitation assez violente ne dure guère. Quelques minutes déjà après l'injection, l'animal a le train postérieur paralysé. 10-15 minutes après l'injection, le cobaye avance avec peine : ses forces diminuent rapidement, puis il tombe sur le flanc, la tête en opisthotonos marquée. Fréquemment l'animal est en proie à des secousses extrêmement fortes. Celles-ci alternent avec des mouvements de course. Une forte salivation et un larmoiement très prononcé accompagnent ces phénomènes. En même temps on observe une dyspnée qui devient de plus en plus forte. Les muqueuses visibles accusent une cyanose très nette. La mort survient par arrêt de la respiration, environ 35 minutes après le début de l'expérience.

Il est intéressant de comparer la dose létale de la Diocaïne pour le cobaye avec celles d'autres anesthésiques locaux. A cet effet nous utilisons les données fournies par différents travaux exécutés dans le laboratoire de thérapeutique de Genève :

*Dose mortelle par kg. d'animal
en injections hypodermiques chez le cobaye.*

- 4,5 cgr. pour la cocaïne.
- 6 cgr. pour l'alypine (Steinberg).
- 6 cgr. pour l'holocaïne (Prof. Wiki).
- 11 cgr. pour la stovaïne.
- 12 cgr. pour l'anesthésique butylique (Jacottet).
- 20 cgr. pour l'anesthésine.
- 35-40 cgr. pour la novocaïne.

Nous ajoutons

2,5 cgr. pour la Diocaïne.

Pour le cobaye, la Diocaïne se trouve donc être 2 fois plus toxique environ que la cocaïne, et 2 fois $\frac{1}{2}$ plus toxique que l'holocaïne.

Nous faisons suivre quelques-uns de nos protocoles d'expériences :

EXPERIENCE N° 1

COBAYE 600 gr.

- 3 h. Injection hypodermique de 1,2 cc. d'une solution de Diocaïne à $\frac{1}{2} \text{‰} = 1 \text{ cgr. par kg.}$
- 3 h. 10. L'animal est inquiet, va et vient dans sa cage, mâchonne, frissonne et tremble de tout le corps et présente parfois des petits soubresauts
- 3 h. 20. Même état.
- 3 h. 30. Légère parésie du train postérieur, d'où course gênée, autrement rien de particulier.
- 3 h. 55. Rétabli.

EXPÉRIENCE N° 2

COBAYE 575 gr.

- 3 h. 23. Injection hypodermique de 2,3 cc. d'une solution de Diocaïne à $\frac{1}{2} \text{‰} = 2 \text{ cgr. par kg.}$

- 3 h. 28. Animal excité. Mâchonne, se promène continuellement.
- 3 h. 40. Le cobaye chancelle, puis tombe sur le flanc. D'abord il a la tête en opisthotonos et les pattes raides en extension, puis surviennent des mouvements de course, par intermittence.
- 3 h. 45. Le cobaye fait des efforts inutiles pour se remettre debout. Les mouvements de course sont plus rares et moins violents.
- 3 h. 47. L'animal est immobile, couché sur le côté. Respiration haletante.
- 4 h. Légère cyanose. La respiration est dyspnéique. L'animal ne présente aucun mouvement spontané.
- 4 h. 20. Les mouvements de course reprennent. Secousses généralisées.
- 4 h. 45. Même état : le cobaye est toujours sur le flanc.
- 5 h. L'animal se met à convulser très violemment.
- 5 h. 40. Même état.
- 6 h. 20. Le cobaye pousse parfois des cris. Il cherche de temps en temps à se remettre sur ses pattes, mais en vain. La respiration reste dyspnéique. Les convulsions reprennent par intermittence, mais moins violentes.
- 7 h. Statu quo.
- 8 h. 30. L'animal est debout, chancelant. Les pattes postérieures sont raides. Tremblements généralisés.
- 8 h. 50. Le cobaye réussit à faire quelques pas, mais en traînant son train postérieur parésié.
- Le lendemain, le cobaye est retrouvé rétabli.

EXPÉRIENCE N° 3

COBAYE 397 gr.

- 5 h. 15. Injection hypodermique de 1,98 cc. d'une solution de Diocaïne à $\frac{4}{2} \frac{0}{0} = 2 \frac{1}{2}$ cgr. par kg.
- 5 h. 18. L'animal est agité, court de droite à gauche.
- 5 h. 25. Le cobaye tombe sur le flanc : Tête en opisthotonos, raideur des pattes, puis mouvements de course.
- 5 h. 30. La respiration est haletante, saccadée.
- 5 h. 33. Les secousses généralisées sont extrêmement fortes, l'animal tressaute violemment. Forte salivation.
- 5 h. 35. Forte dyspnée. Cyanose. Les secousses continuent et s'espacent.

5 h. 50. L'animal est flasque. La respiration est très dyspnéique, la cyanose est extrêmement marquée.

5 h. 55. Agonisant ; mouvements respiratoires rares.

6 h. Mort par arrêt de la respiration.

A l'autopsie, rien de particulier.

3) Injections hypodermiques chez le lapin

La toxicité de la Diocaine paraît être passablement plus forte chez le lapin que chez le cobaye. Ainsi une dose de 3 mgr. par kg., produit un effet nettement perceptible chez le lapin, tandis qu'il faut injecter 1 cgr. par kg. au cobaye pour obtenir un résultat visible. 15 minutes après l'injection de 3 mgr. par kg., les pattes antérieures du lapin glissent en dehors et le thorax s'approche de la table et finit par y reposer. Le train postérieur est parésié. Environ 20 minutes après l'injection, la respiration devient plus profonde et parfois irrégulière, sans qu'il ne se produise de cyanose. Le lapin est toujours affaibli et incapable de se tenir en position normale. Cet état dure environ un quart d'heure, puis le lapin reprend de la vigueur ; la parésie des membres diminue, et en moins d'une heure après le début de l'expérience, le lapin a repris son aspect normal.

La dose de 1 cgr. par kg. donne un tableau d'intoxication bien plus sévère qui persiste pendant une heure environ. Quelques minutes après l'injection, le lapin s'étale sur son ventre, les pattes écartées du tronc, et bientôt après il perd toute spontanéité. 20-25 minutes après l'injection, il tombe sur le flanc, renverse la tête et présente de fortes convulsions généralisées. La respiration est accélérée. Cet état dure au moins un quart d'heure, puis les convulsions faiblissent et finissent par cesser, mais les pattes de l'animal restent écartées, raides. La respiration se calme. Environ une heure après l'injection, le lapin se met en posi-

tion normale, mais il reste encore assez longtemps dans un état d'équilibre instable.

La dose de $1\frac{1}{2}$ cgr. par kg. est mortelle pour le lapin. 10-15 minutes après l'injection, l'animal tombe sur le flanc, présentant un opisthotonos marqué. Les pattes sont raides, puis surviennent des convulsions violentes qui durent environ 10 minutes : parfois elles sont remplacées par des mouvements de course. Puis les accès de convulsions s'espaçant de plus en plus. Chaque accès paraît épuiser les forces de l'animal qui reste comme paralysé jusqu'à l'apparition de l'accès suivant. La respiration s'accélère considérablement et devient dyspnéique. Le nez se cyanose, et trois quarts d'heure environ après l'injection, l'animal meurt par arrêt de la respiration, pendant ou après un accès de convulsions.

A titre de comparaison nous mentionnons ici les doses mortelles de quelques anesthésiques locaux, chiffres tirés de travaux faits au Laboratoire de thérapeutique de Genève :

3,5-4 cgr. par kg. pour l'holocaïne (Prof. Wiki).

5-10 cgr. par kg. pour la cocaïne.

5-7 cgr. par kg. pour l'alypine.

7-8 cgr. par kg. pour l'anesthésique butylique (Jacottet).

15-17 cgr. par kg. pour la stovaïne.

15-18 cgr. par kg. pour la novocaïne.

et nous ajoutons

1,5 cgr. par kg. pour la Diocaïne.

La Diocaïne se trouve donc être 4-7 fois plus toxique environ pour le lapin que la cocaïne, et 2 fois $\frac{1}{2}$ environ plus toxique que l'holocaïne.

De nos nombreux protocoles d'expériences nous ne choisissons que trois des plus typiques pour la publication.

EXPÉRIENCE N° 1

LAPIN 2450 gr.

- 4 h. 20. Injection hypodermique de 4,47 cc. d'une solution de Diocaïne à $\frac{1}{2}\frac{0}{0} = 3 \text{ mgr. par kg.}$
4 h. 30. Le lapin s'affaisse sur le ventre, les pattes écartées.
4 h. 35. Même attitude ; le lapin tient la tête haute. Il est parésié du train postérieur.
4 h. 40. Même état. La respiration est plus ou moins irrégulière.
4 h. 45. Reprend parfois une attitude normale.
4 h. 50. Paraît rétabli. Attitude normale.

EXPÉRIENCE N° 2

LAPIN 1900 gr.

- 3 h. 05. Injection hypodermique de 3,8 cc. d'une solution de Diocaïne à $\frac{1}{2}\frac{0}{0} = 1 \text{ mgr. par kg.}$
3 h. 15. S'affaisse sur le ventre, reste immobile.
3 h. 28. L'animal tombe sur le flanc. La tête est en opisthotonos, les pattes sont raides, puis surviennent des accès de mouvements de course (pendant 30 secondes).
3 h. 30. Mouvements convulsifs désordonnés : l'animal roule autour de son axe longitudinal.
3 h. 34. Le lapin tient sa tête renversée. La respiration est accélérée. Tremblements, secousses.
3 h. 35. Accès de convulsions assez fréquents.
3 h. 40. Les mouvements convulsifs diminuent.
3 h. 44. L'animal est sur le ventre ; il tient ses pattes raides et écartées.
3 h. 50. La respiration est encore haletante. L'animal affaibli, fait de nombreux efforts pour se tenir sur ses pattes, mais sans réussir. Les convulsions ont cessé.
4 h. 10. Même état. La respiration est tranquille.
4 h. 30. Le lapin parvient à se tenir debout sur ses pattes, mais il est encore chancelant.
4 h. 45. L'animal paraît rétabli. Attitude normale.

EXPÉRIENCE N° 3

LAPIN 2670 gr.

- 3 h. 15. Injection hypodermique de 8 cc. d'une solution de Diocaïne à $\frac{1}{2}\frac{0}{0} = 1\frac{1}{2} \text{ mgr. par kg.}$

- 3 h. 20. Le lapin est affaissé sur le ventre et ne présente aucun mouvement spontané.
- 3 h. 28. L'animal tombe sur le flanc, la tête en opistotonos, les pattes raides. Puis il présente quelques mouvements de course.
- 3 h. 30. Même état, le nez est cyanosé, la respiration dyspnéique.
- 3 h. 38. Même état. Salivation très forte.
- 3 h. 40. Subitement éclate une crise de convulsions généralisées d'une durée de 30 secondes environ, puis l'animal se calme. La cyanose et la dyspnée sont marquées.
- 3 h. 52. Nouvel accès de convulsions. La respiration est accélérée et irrégulière.
- 3 h. 55. L'animal est en proie à des secousses extrêmement violentes, il crie, puis se calme.
- 3 h. 58. Nouvel accès de convulsions durant 30 secondes, puis l'animal est plus ou moins flasque.
- 4 h. Arrêt de la respiration. Mort de l'animal.
- A l'autopsie, rien de spécial.

B. Accoutumance et Accumulation

Nous avons étudié l'effet que produit l'injection de doses faibles, mais souvent répétées. Ces injections pouvaient théoriquement aboutir à une sensibilisation de l'animal, ou bien alors lui conférer une résistance plus grande à l'action toxique de la Diocaïne.

Or, dans deux de nos expériences, nous n'avons pas trouvé de faits précis parlant en faveur de la réalisation d'une accumulation de la Diocaïne ou d'une accoutumance de l'animal vis-à-vis de notre substance.

Dans la troisième expérience, la répétition des injections d'une dose représentant $\frac{2}{5}$ de la dose mortelle, paraît avoir eu une influence nocive.

Nos expériences n'ont été faites que chez des cobayes

Elles ont duré 28, 44 et 50 jours. Les organes des animaux morts ont été examinés au point de vue anatomopathologique par M. le Prof. Bujard.

Nous allons décrire les détails de nos trois expériences :

EXPÉRIENCE N° 1

COBAYE 500 gr.

Ce cobaye a reçu en 50 jours 38 injections hypodermiques de $4\frac{1}{2}$ egr. de Diocaïne par kg. en solution à 5⁰/₁₀₀. Les injections n'ont jamais produit d'effet visible, peut-être parfois un peu d'inquiétude temporaire ou une légère parésie du train postérieur. Pendant la durée de l'expérience, le poids est monté de 500 gr. à 585 gr. La température n'a pas été influencée. Le seul phénomène constatable a été une chute assez forte des poils.

Lorsque la dose totale injectée avait atteint environ 19 egr. par kg. (après 38 injections), nous avons laissé l'animal au repos pendant 4 jours, période pendant laquelle le cobaye a augmenté de 20 gr. A ce moment nous avons fait au cobaye une injection de la dose mortelle, soit $2\frac{1}{2}$ egr. par kg. Celle-ci l'a tué, mais dans un délai moins court que ne l'auraient fait prévoir nos expériences faites antérieurement sur des animaux frais. Les multiples injections paraissent donc avoir eu comme seul effet de prolonger l'agonie, mais elles n'ont pas pu produire une accoutumance permettant à l'animal de supporter la dose mortelle minima. D'autre part, elles n'ont pas augmenté la sensibilité du cobaye vis-à-vis de la Diocaïne.

Nous faisons suivre le résumé du protocole de cette expérience :

Date	Injections	Cgr. par kg.	Dose totale injectée par kg.	Effet
7 janvier	1 ^{re}	$1\frac{1}{2}$	$1\frac{1}{2}$	nul
8 »	2	»	1	»
9 »	3	»	$1\frac{1}{2}$	»
10 »	4	»	2	»
11 »	5	»	$2\frac{1}{2}$	»
12 »	6	»	3	»
13 »	7	»	$3\frac{1}{2}$	»
14 »	8	»	4	»
15 »	9	»	$4\frac{1}{2}$	»
16 »	10	»	5	»
18 »	11	»	$5\frac{1}{2}$	»
19 »	12	»	6	»
20 »	13	»	$6\frac{1}{2}$	»
21 »	14	»	7	»
22 »	15	»	$7\frac{1}{2}$	»
23 »	16	»	8	»
24 »	17	»	$8\frac{1}{2}$	»
25 »	18	»	9	»
26 »	19	»	$9\frac{1}{2}$	»
27 »	20	»	10	»
28 »	21	»	$10\frac{1}{2}$	»
29 »	22	»	11	»
31 »	23	»	$11\frac{1}{2}$	»
1 février	24	»	12	»
3 »	25	»	$12\frac{1}{2}$	»
4 »	26	»	13	»
5 »	27	»	$13\frac{1}{2}$	»
6 »	28	»	14	»
8 »	29	»	$14\frac{1}{2}$	»
10 »	30	»	15	»
11 »	31	»	$15\frac{1}{2}$	»
13 »	32	»	16	»
15 »	33	»	$16\frac{1}{2}$	»
17 »	34	»	17	»
18 »	35	»	$17\frac{1}{2}$	»
21 »	36	»	18	»
24 »	37	»	$18\frac{1}{2}$	»
25 »	38	»	19	»
1 mars	39	$2\frac{1}{2}$	$21\frac{1}{2}$	mort.

Macroscopiquement : Rien de particulier à l'autopsie.

EXPERIENCE N° 2

COBAYE 500 gr.

Nous avons pratiqué sur ce cobaye, en 44 jours, 33 injections hypodermiques de $\frac{3}{4}$ cgr. de Diocaïne par kg. chacune en solution à 5 ‰.

Ces injections n'ont jamais produit d'effet net, sinon parfois une légère parésie du train postérieur, et un certain tremblement.

Mais, après l'avant-dernière injection (la 32^{me}), le cobaye a présenté des phénomènes d'intoxication assez forte. Quelques minutes après avoir reçu $\frac{3}{4}$ cgr. par kg., le cobaye s'est montré très inquiet et excité. Puis, 20 minutes après, il a chancelé pendant quelques secondes, et finalement il est tombé sur le flanc, la tête en opisthotonos, les pattes raides, puis il a eu des mouvements de course pendant 30 secondes environ. 5 minutes après, l'animal a eu un accès de convulsions très violent, mais assez court, suivi de calme. La respiration s'est fortement accélérée ; il existait du larmolement. Une demi-heure après l'injection, le cobaye, toujours sur le flanc, s'est montré très dyspnéique. Puis la respiration s'est lentement régularisée, et 40 minutes après le début de l'expérience, le cobaye a fait ses premiers efforts pour se remettre debout sans réussir d'abord. Enfin, 10 minutes plus tard, il a pu se mettre sur ses pattes, et à partir de ce moment il est revenu à son état normal, de nouveau.

Durant notre expérience, qui a duré 44 jours, le poids du cobaye a passé de 405 gr. lors de la 1^{re} injection, à 520, lors de la 33^{me}, mais nous avons constaté une forte chute des poils. Le lendemain de la 33^{me} injection, nous avons injecté au cobaye une dose légèrement supérieure à la dose mortelle, c'est-à-dire 3 cgr. par kg. L'animal en est mort dans l'espace d'une bonne demi-heure, après avoir

présenté les phénomènes habituels d'intoxication.

Nous pouvons donc conclure que, chez cet animal, il ne s'est produit ni accumulation de Diocaïne, ni accoutumance aux effets de ce corps.

Voici en résumé le protocole de notre expérience.

Date	Injections	Cgr. par kg.	Dose totale injectée par kg.	Effet
11 janvier	1 ^{re}	$\frac{3}{4}$	0,75	nul
12 »	2	»	1,50	»
13 »	3	»	2,25	»
14 »	4	»	3,0	»
15 »	5	»	3,75	»
16 »	6	»	4,50	»
18 »	7	»	5,25	»
19 »	8	»	6,0	»
20 »	9	»	6,75	»
21 »	10	»	7,50	»
22 »	11	»	8,25	»
23 »	12	»	9,0	»
24 »	13	»	9,75	»
25 »	14	»	10,50	»
26 »	15	»	11,25	»
27 »	16	»	12,	»
28 »	17	»	12,75	»
29 »	18	»	13,5	»
31 »	19	»	14,25	»
1 février	20	»	15,	»
3 »	21	»	15,75	»
4 »	22	»	16,5	»
5 »	23	»	17,25	»
6 »	24	»	18,	»
8 »	25	»	18,75	»
9 »	26	»	19,5	»
10 »	27	»	20,25	»
11 »	28	»	21,	»
13 »	29	»	21,75	»
15 »	30	»	22,50	»
17 »	31	»	23,25	»
18 »	32	»	24,	Phénomène d'intoxication durant 40 minutes environ.
22 »	33	»	24,75	Pas observé.
23 »	34	3	27,75	Mort (après 35 minutes) après avoir présenté les phénomènes habituels.

Macroscopiquement : Rien de notable à l'autopsie.

EXPERIENCE N° 3

COBAYE 600 gr.

Ce cobaye a reçu en 28 jours, 26 injections hypodermiques de 1 cgr, de Diocaïne par kg., en solution à 5⁰/₁₀₀.

Chacune de ces injections a produit le tableau d'intoxication faible habituel à l'injection de la dose de 1 cgr. par kg. (voir chapitre I). L'effet a toujours été le même, sans augmenter ni diminuer, d'une injection à l'autre.

Ce n'est qu'après la 24^{me} injection que les phénomènes d'intoxication se sont montrés plus accentués et de plus longue durée : c'est-à-dire l'animal a mis plus d'une heure pour se rétablir, au lieu de 50 minutes auparavant.

Après la 25^{me} injection, l'effet a été fort aussi, mais moins persistant.

A la suite des dernières 4 à 5 injections, le cobaye s'est affaibli visiblement, son poids a diminué de 215 gr. Dans cette expérience nous avons constaté aussi une très forte chute des poils.

La 26^{me} injection, faite le 28^{me} jour, a été aussi de 1 cgr. par kg. : or, 10 minutes après l'avoir reçu, l'animal est tombé sur le flanc, sans avoir présenté de l'excitation préalablement. Après quelques faibles mouvements de course, le cobaye est devenu complètement flasque ; pourtant la respiration paraissait suffisante. Le lendemain matin nous avons trouvé le cobaye mort.

Pour expliquer la mort de cet animal sous l'influence d'une dose qui n'atteint pas la moitié de la dose mortelle habituelle, on peut admettre : ou bien qu'il y a eu une certaine accumulation, ou bien que des changements anatomo-pathologiques se sont produits et ont diminué la résistance du cobaye.

Nous faisons suivre le protocole de notre expérience, en résumé :

Date	Injections	Cgr. par kg.	Dose totale injectée par kg en cgr,	Effet
5 janvier	1 ^{re}	1	1	faible.
6 »	2	1	2	»
7 »	3	1	3	»
8 »	4	1	4	»
9 »	5	1	5	»
10 »	6	1	6	»
11 »	7	1	7	»
12 »	8	1	8	»
13 »	9	1	9	»
14 »	10	1	10	»
15 »	11	1	11	»
16 »	12	1	12	»
18 »	13	1	13	»
19 »	14	1	14	»
20 »	15	1	15	»
21 »	16	1	16	»
22 »	17	1	17	»
23 »	18	1	18	»
24 »	19	1	19	»
25 »	20	1	20	»
26 »	21	1	21	»
27 »	22	1	22	»
28 »	23	1	23	»
29 »	24	1	24	pendant plus d'une heure.
31 »	25	1	25	1 heure env.
1 février	26	1	26	mort.

A l'autopsie : rien de particulier, macroscopiquement.

L'examen histologique des organes provenant des cobayes des expériences Nos 2 et 3, a été fait par M. le Prof. Bujard, auquel nous exprimons ici notre plus profonde gratitude.

Nous résumons ici les communications qu'il nous a fait :

« L'examen microscopique des pièces des cobayes des expériences Nos 2 et 3 n'ayant démontré que des lésions

minimes, et très semblables, nous nous bornerons à en faire une seule et unique description.

Les *Reins* présentent une congestion assez forte. On constate ça et là des altérations des canaux contournés de 1^{er} et de 2^m ordre. L'épithélium est désagrégé en partie. Ces lésions sont limitées au cortex corticis en ce qui concerne les préparations du cobaye de l'expérience N° 3.

Dans le *Foie*, nous apercevons un parenchyme très compact. Les capillaires sont collabés : ils paraissent réduits à des cordons protoplasmiques parsemés de noyaux. Cet aspect s'explique par le fait que les lumières des capillaires sont comblées de sang laqué par altération cadavérique.

Quant aux cellules hépatiques, elles sont petites, sombres, et ne présentent en général point d'inclusions. Il n'y a pas de congestion proprement dite. Nous avons en somme l'image d'un foie au repos.

Sur une seule préparation nous avons pu constater une légère sclérose au niveau de la veine porte.

Les *Surrénales*. Leur parenchyme cortical est très dense. La couche fasciculaire est pauvre en inclusions lipoidiques. La couche glomérulaire périphérique, peu développée, présente quelques vacuoles intracellulaires. La couche pigmentaire ne contient que peu de pigment : dans quelques cellules, pourtant, on aperçoit quelques amas granuleux d'une couleur jaune-verdâtre.

La partie médullaire ne présente rien de particulier.

Les *Poumons* sont en grande partie atélectasiés. Les alvéoles sont étroites, les bronches contractées : les lobules lymphoïdes sont nombreux — comme d'habitude chez le cobaye.

Les bords des lobes offrent l'image typique de l'emphy-

sème : les alvéoles y sont dilatées, les parois intervalvéolaires amincies et souvent déchirées.

Mentionnons encore un fait intéressant, bien que vraisemblablement sans rapport avec nos injections de Diocaine :

Dans l'*Utérus* du cobaye de l'expérience N° 2, nous avons constaté l'existence de kystes renfermant de gros amas épithéliaux concentrés ressemblant à des globes épidermiques à centre corné.

En résumé, nous n'avons constaté que des altérations faibles, peu marquées dans les divers organes des deux cobayes ayant reçu des injections répétées de Diocaine :

1° Dans les Reins, une congestion assez forte, et quelques altérations de l'épithélium des canaux contournés.

2° Dans le Foie, rien de particulier, si ce n'est dans une seule coupe un début de sclérose au niveau de la veine porte.

3° Dans les Surrénales, rien de spécial.

4° Dans les Poumons, une atélectasie générale des parties centrales des lobes, avec des bords emphysémateux.

Les injections répétées de Diocaine ne paraissent donc pas avoir influencé les organes d'une façon bien marquée. »

II. Effets cardiovasculaires et respiratoires

Pour rechercher les effets qu'exerce la Diocaïne sur le système cardiovasculaire, nous avons utilisé le Kymographe de Ludwig. Nos expériences ont porté exclusivement sur des lapins auxquels les solutions ont été administrées par voie artérielle. Nous allons exposer les expériences dans tous leurs détails.

EXPÉRIENCE N° 1.

LAPIN 2930 gr.

Injectons intraartérielles d'une solution de Diocaïne à 5⁰/₁₀₀.

Le lapin avait été préalablement endormi à l'éther (très profondément, jusqu'à l'arrêt momentané de la respiration.

Heure	Pression	Puls.	Respir.	
4. 20'			Mis au kymographion.	
30'-40''			Anesthésie à l'éther.	
50'			Le lapin est demi réveillé.	
57'	110	270	60	Encore un peu excitable, se débat quelques fois.
58'	105		56	
59'	105	258	56	
5. 00'	108	282	60	1 ^{re} Injection intraartérielle de Diocaïne en solution à 5 ⁰ / ₁₀₀ . 1 cc = 1,7 mgr par kilog.
1'	105	282	60	
2'	105	282	60	
3'	107	246	60	2 ^e Inject. 1 cc. = 3,4 mgr. par kg. au total.
4,	105	252	56	
5'	107	288	60	Un peu hyperexcitable.
5' 30''				3 ^e Inject. 1 cc. = 5,1 mgr. par kg. au total.

Heure	Pression	Puls.	Respir.	
5. 6'	107	258	64	
7'	111	282	60	Plus calme.
7'30''				4 ^e <i>Inject.</i> 1 cc. = 6,8 mgr. par kg. au total.
8'	105	270	68	
9'	106	282	60	Assez calme.
10'	107		60	5 ^e <i>Injection.</i> 1 cc. = 8,5 mgr. par kg. au total.
				Quelques secousses isolées.
11'	108	270	64	
11'30''				6 ^e <i>Injection.</i> 1 cc. = 10,2 mgr. par kg. au total.
12'	110	294		Accès de secousses durant 10 secondes.
13'	119	216	68	
13'30''				7 ^e <i>Inject.</i> 1 cc. = 11,9 mgr. par kg. au total.
14'	132	228		Secousses convulsives pendant 25 secondes.
15'	132	228	124	8 ^e <i>Inject.</i> 1 cc. = 13,6 mgr. par kg. au total.
				Secousses convulsives pendant 20 sec.
16'	124	258	126	Plus calme.
17'	122	240	124	9 ^e <i>Inject.</i> 1 cc. = 15,3 mgr. par kg. au total.
				Une assez forte secousse.
18'	119	168	124	Pouls couplé.
20'	115		128	Pouls très irrégulier, non comptable.
20'				10 ^e <i>Inject.</i> 1 cc. = 17 mgr. par kg. au total.
21'	114	Incomptable, env. 200	128	Pouls très irrégulier. Petites secousses plutôt rares.
22'	115		120	11 ^e <i>Inject.</i> 1 cc. = 18,7 mgr. par kg. au total.
23'				
24'				Pouls très irrégulier.
25'	93		124	12 ^e <i>Inject.</i> 1 cc. = 20,4 mgr. par kg. au total.
26'	88		124	
27'	86		120	Secousses isolées plus ou moins fortes
				13 ^e <i>Inject.</i> 2 cc. = 23,8 mgr. par kg. au total.
28'	80		120	Pouls incomptable.

Heure	Pression	Puls.	Respir.
5.29'	82	120	14 ^e Inject. 2 cc. = 27,2 mgr. par kg. au total.
30'	95	incomptable	Secousses convulsives plus ou moins fréquentes.
			15 ^e Inj. 2 cc. = 30,6 mgr. par kg. au total.
31'	92		Convulsions, dyspnée.
32'	90		Réflexes paresseux.
33'			Convulsions tétaniformes pendant 30 secondes.
			Descente régulière de la pression. sang foncé.
34'	60		Respiration très rare.
35'	62	0	16 ^e Injec. 1 cc. = 32,3 mgr. par kg. au total.
			Respiration spontanée plus ou moins arrêtée.
36'	47	157	Respiration entretenue par des secousses convulsives du thorax qui s'arrêtent à 5.36'40".
37'		0	
37'30"		R.A.	Mise en œuvre de la respiration artificielle.
38'	48	»	Les secousses reviennent nombreuses et violentes.
39'	48	186	»
40'	48	180	» 17 ^e Inject. 1 cc. = 34 mgr. par kg. au total.
40'30"			On arrête la respiration artificielle pendant 30 sec. La respiration spontanée ne revient pas.
41'	51	186	On arrête à nouveau la R.A. pendant 40 sec. Respiration spontanée 0.
			Plus ou moins 20 secousses par minute.
42'	50	»	18 ^e Inject. 1 cc. = 35,7 mgr. par kg. au total.
43'	50	192	»
44'	54	R.A.	
44'30"			19 ^e Inject. 1 cc. = 37,4 mgr. par kg. au total.
45'	61	186	» Plus ou moins 12 secousses par min.
46'	52	»	

Heure	Pression	Puls.	Respir.
5.47'	58	186	» 20 ^e Inject. 4 cc. = 39,4 mgr. par kg. au total.
48'	57	186	»
48' 30"			Arrêt de la R.A.
49'	52	180	10-15 secousses convulsives par min.
50'	47	180	
51'	43	180	Le sang noircit dans la canule de F. Franck. Aucune respiration spontanée.
52'	38		21 ^e Inject. 1 cc. = 40,8 mgr. par kg. au total.
52' 30"		R.A.	R.A. reprise.
53'		»	Convulsions violentes (15-18 par min.).
55'	38	204	»
56'	36	192	» 22 ^e Inject. 2 cc. = 44,2 mgr. par kg. au total.
57'	50	156	» Pouls bigéminé (2 × 78).
58'	55	156	» 10 secousses convulsives par min. environ.
59'	57	156	» Pouls bigéminé (2 × 78).
6.00'	62	144	» Pouls bigéminé (2 × 72).
1'	62		» 23 ^e Inject. 2 cc. = 47,6 mgr. par kg. au total.
2'	62	144	» Pouls alternant. 12-14 secousses convulsives par min.
3'	62		» Pouls alternant.
4'	68		» 24 ^e Inject. 2 cc. = 51 mgr. par kg. au total.
5'	62		» Pouls alternant.
6'	58	204	» » 25 ^e Inject. 2 cc. = 54,4 mgr. par kg. au total.
7'	49	204	» Pouls bigéminé.
8'	52		» » 160-220.
9'	54		» »
10'	53		» » Convulse toujours environ 12 fois par min.
11'	55		» 26 ^e Inject. 2 cc. = 57,8 mgr. par kg. au total.
12'	50	192	» Pouls bigéminé.
13'	48	114	»
14'	48	108	» 27 ^e Inject. 2 cc. = 61,2 mgr. par kg. au total.
15'	48	108	»

Heure	Pression	Puls.	Respir.
6.16'	48	108	R.A.
16'40''			Arrêt de l'expérience pendant 10 min.
27'	48	108	»
27'30''	48	108	» 28 ^e Inject. 2 cc. = 64,6 mgr. par kg. au total.
28'	42	108	» Environ 12 convulsions par min.
29'	42	108	»
30'	46	102	»
31'	44	102	» Injection de 2 gouttes d'une solution de Chlorhydrate d'Adrénaline à 1 ⁰ / ₁₀₀ .
32'	72	102	»
32'30''			» 29 ^e Inject. 2 cc. = 68 mgr. par kg. au total.
33'	60	102	»
34'	84	102	»
34'30''			Arrêt de la R. A.
35'	72	102	10 convulsions par min. Aucun mouvement respiratoire spontané.
36'	58		R.A. Respiration artificielle reprise.
37'			» 12 convulsions par min.
38'30''			» On arrête l'expérience.

Autopsie

Les poumons présentent quelques noyaux hyperémiés.

Les Reins sont plutôt pâles.

Pas de stase veineuse abdominale.

Cette expérience a été faite sur un lapin sortant d'une anesthésie profonde. L'animal a reçu les premières doses de Diocaïne pendant qu'il était dans la période d'excitation de retour ; 8 mgr. par kg. injectés dans l'espace de 10 minutes n'ont influencé sensiblement ni la pression ni le pouls. A 10 mgr. par kg. la respiration s'accélère d'une manière intense et le lapin devient plus qu'hyperexcitable ; il commence à présenter des secousses d'abord isolées, puis de plus en plus rapprochées. Malgré cette exagération de la réflexivité et l'apparition de secousses convulsives,

la pression, après une petite montée temporaire, descend et la chute s'accroît au fur et à mesure que la dose injectée augmente.

A 25-30 mgr. par kg. (administrés dans l'espace d'une demi-heure) la pression baisse rapidement malgré l'existence de convulsions presque incessantes. La respiration se ralentit et s'arrête, et l'hématose n'est plus assurée que par quelques secousses convulsives qui font entrer un peu d'air dans les poumons.

Enfin à la dose de 32 mgr. par kg. la respiration spontanée étant arrêtée, les secousses disparaissent à leur tour : l'animal est flasque et finirait par mourir si l'on ne faisait pas intervenir la respiration artificielle. Sous l'influence de la respiration artificielle, la vie reprend, les secousses réapparaissent, mais la fonction respiratoire paraît définitivement paralysée. La pression se maintient à une hauteur qui correspond à 50 % environ de sa valeur initiale ; les pulsations se sont ralenties à partir de la dose de 15 mgr. par kg. à peu près : leur nombre correspond environ à 65 % du chiffre primitif.

Les injections subséquentes ne changent pas beaucoup au tableau ; les secousses deviennent plus rares. Même à la dose de 68 mgr par kg. le cœur n'est pas tué : une injection d'Adrénaline produit alors une augmentation de la pression assez durable, mais relativement faible, puisque la tension est loin d'atteindre sa valeur initiale. La Diocaine produit donc, et à dose assez faible déjà, une atteinte du cœur.

A dose plus forte, cette atteinte est suffisamment puissante pour empêcher que, sous l'influence de l'Adrénaline la pression puisse retrouver son niveau primitif.

L'expérience n'a pas été poussée jusqu'à la mort du cœur : comme nous verrons, la dose nécessaire pour arrêter

le cœur d'un lapin est 5 fois plus élevée environ que celle qui arrête la respiration. Or ici la dose totale injectée n'en est que le double.

Les trois expériences suivantes, faites chez des lapins non endormis préalablement, sont très comparables entre elles et nous ont fourni des résultats qui diffèrent un peu de ceux que nous venons de rapporter.

EXPÉRIENCE N° 2.

LAPIN 2860 gr.

Injectons intraartérielles d'une solution de Diocaïne à 2⁰/₀₀, puis à 5⁰/₀₀.

Heure	Pression	Puls.	Respir.
3.52'			Mise au kymographion. L'animal assez tranquille. La pression est légèrement ondulante. La respiration est assez régulière.
54'	111	270	68
55'	110	258	56
59'	111	288	54
4.	109	240	52
			1 ^{re} Inject. intraartérielle de Diocaïne. 1,43 cc. à 2 ⁰ / ₀₀ =1 mgr. par kg.
1'	102	240	52
			Les ondulations irrégulières de la pression sont un peu plus accusées.
2'	102	240	52
3'	103		
3'30"			2 ^e Inject. 1,43 cc. = 1 mgr. par kg. = 2 mgr. par kg. au total. Quelques rares faux pas du cœur.
4'	104	240	68
5'	104		58
6'	105	222	56
			Larmoiement. Petites secousses dans les membres postérieurs.
7'	100	180	56
			3 ^e Inject. 1,43 cc. = 1 mgr. par kg. = 3 mgr. par kg. au total.
8'	102	204	56
			Tremblement. La pression est moins ondulante.
9'	109	222	64

Heure	Pression	Puls.	Respir.
4. 10'			4 ^e <i>Inject.</i> 2,86 cc. à 2 ‰ = 2 mgr. par kg. = 5 mgr. par kg. au total.
11'	106	252	60 Réflexes cornéen et patellaire normaux.
12'	108	228	56
12'30''			5 ^e <i>Inject.</i> 2,86 cc. = 2 mgr. par kg. = 7 mgr. par kg. au total.
13'	100	228	64 Larmoiement. Le refl. cornéen est paresseux.
14'	102	234	60 La pression monte assez rapidement et le pouls se ralentit.
15'	125	180	
16'	122	216	La respiration est superficielle, agitée. Le lapin présente des soubresauts. Refl. cornéen presque aboli. Accès convulsif, puis l'animal est calme. La pression baisse et le pouls s'accélère.
17'	116	270	112
18'	116	276	86
18'30''			Petits soubresauts. 6 ^e <i>Inject.</i> 1,43 cc. = 1 mgr. par kg. = 8 mgr. par kg. au total. La pression est très uniforme; les pulsations sont égales; la respiration est profonde; l'animal est calme.
19'	102	284	96
20'	105	294	88
20'50''			7 ^e <i>Inject.</i> 2,86 cc. = 2 mgr. par kg. = 10 mgr. par kg. au total.
21'	92	270	88
22'	92	240	88
23'	100		80
24'	100		80
			8 ^e <i>Inject.</i> 2,86 cc. = 2 mgr. par kg. = 12 mgr. par kg. au total.
24'20''	76	280	
25'	86	282	84
			Le pouls est petit, très rapide. Le refl. patellaire aboli. Le refl. cornéen est très faible. L'animal est immobile.
26'	89	282	84

Heure	Pression	Puls.	Respir.
4. 26' 30''			9 ^e Inject. 2,86 cc. = 2 mgr. par kg. = 14 mgr. par kg. au total.
27'	80	270	84 Un choc sur le plateau de Malassez ne produit aucun mouvement réflexe.
28'	81		68 10 ^e Inject. 2,86 cc. = 2 mgr. par kg. = 16 mgr. par kg. au total.
29'	74	258	72 La pression est uniforme.
29' 30''			11 ^e Inject. — 5,72 cc. à 2 0/100 = 4 mgr. par kg. = 20 mgr. par kg. au total.
30'	70	234	100 L'animal présente des convulsions faciales accompagnées de salivation.
31'	68	234	132 Convulsions généralisées pendant 20 secondes.
32'	63	234	Accès convulsifs nombreux.
33'	77	204	Convulsions généralisées prolongées.
33' 40''			Un nouvel accès convulsifs se produit sans grande influence sur la pression, puis survient l'arrêt de la respiration.
			L'animal est en proie à des secousses isolées qui vont en s'espaçant.
34'	53	150	0
35'	54	144	0
36'	42	144	0 Les secousses s'arrêtent. Flaccidité.
37'	20	144	R.A. Mise en œuvre de la respiration artificielle.
			Le pouls est presque incomptable.
38'	29	120	» Réfl. cornéen nul. L'animal est flasque.
39'	48	180	» Réfl. cornéen faible. Les secousses réapparaissent et deviennent de plus en plus fréquentes.
40'	58	204	» Réfl. cornéen positif. Patellaire nul. Secousses subsistantes.
41'	69	192	»
42'	75	174	»
43'	79	180	»
44'	81	156	On suspend la R. A. La respiration spontanée est absente. Les secousses persistent (10-12 par minute).

Heure	Pression	Puls.	Respir.
4. 44' 50"			R. A. R. A. reprise.
45'	69	204	» 6-8 secousses par minute.
46'	80	204	»
46' 30"			12 ^e <i>Inject.</i> 7,15 cc. à 2 0/00 = 5 mgr. par kg. = 25 mgr. par kg. au total.
47'	61		R. A.
48'	60	182	» Les secousses persistent, il n'y a aucun indice de respiration spontanée.
50'	54		» Réflexes très faibles.
50' 20"			13 ^e <i>Inject.</i> 7,15 cc. = 5 mgr. par kg. = 30 mgr. par kg. au total.
51'	44		»
52'	38		» Les secousses vont en diminuant d'intensité et de fréquence.
53'	27	210	»
54'	23	198	»
54' 30"			Flaccidité. Les réflexes sont abolis.
55' 20"			14 ^e <i>Inject.</i> 2,86 cc. à 5 0/00 = 5 mgr. par kg. = 35 mgr. par kg. au total.
56'	20	180	» L'animal est absolument inerte.
56' 50"			» <i>Inject.</i> de 2 gouttes de chlorhydrate d'Adrénaline à 1 0/00.
57'	21	180	»
57' 30"	27		» <i>Inject.</i> de 2 gouttes de chlorhydrate d'Adrénaline à 1 0/00.
58'	38		»
58' 20"	54		»
59'	48	180	»
5.	45		R. A.
1'	41		» Quelques secousses isolées.
2'	45	186	»
(2' 40"	40-45		» La <i>Faradisation</i> du pneumogastrique gauche dans sa continuité ralentit le pouls sans faire baisser la pression.
) 2' 55"		100	»
3'	39	190	» 7-8 secousses par minute.
(3' 45"	40-42		» <i>Faradisation</i> suivie du même effet.
) 4'	41	196	»
5'	33	192	» 6 secousses par minute.
6'	32		»
6' 10"			15 ^e <i>Inject.</i> 5,72 cc. à 5 0/00 = 10 mgr. par kg. = 45 mgr. par kg. au total.
7'	34	204	»

Heure	Pression	Puls.	Respir.
5.08'	37		» 16 ^e <i>Inject.</i> 8,58 cc. à 5 ‰ = 15 mgr. par kg. = 60 mgr. par kg. au total.
9'	24	132	» Les secousses persistent (6 par minute). Le pouls est inégal.
10'	28		»
11'		132	» 3 secousses par minute.
12'	18	144	» 17 ^e <i>Inject.</i> 10 mgr. par kg. = 70 mgr. par kg. au total. Ani- mal complètement flasque.
13'	16	132	» Pulsations inégales.
14'	15	102	»
15'	12	84	»
15'40''			La <i>Faradisation</i> du pneumogas- trique gauche reste sans effet sur la pression et le pouls.
16'	12		»
17'	12		» Pouls très faible, incomptable.
18'	6		»
18'10			» <i>Inject.</i> de 6 gouttes de Chlory- drate d'Adrenaline à 1 ‰.
19'	20	78	» Les pulsations redeviennent vi- goureuses.
20'	44	108	»
20'20			» 18 ^e <i>Inject.</i> 5,72 cc. = 10 mgr. par kg. = 80 mgr. par kg. au total.
21'	45	84	» 19 ^e <i>Inject.</i> 5,72 cc. = 10 mgr. par kg. = 90 mgr. par kg. au total.
22'	30	84	» Les pulsations sont de plus en plus faibles.
22'30''		R.A.	» 20 ^e <i>Inject.</i> 5,72 cc. — 10 mgr. par kg. = 100 mgr. par kg. au total.
24'	12		» Le pouls est très faible, incom- ptable.
25'	12	0	» Arrêt du cœur.

Autopsie

Macroscopiquement, rien de particulier.

L'injection de 5 mgr. par kilogramme en 4 fois, dans l'espace de 10 minutes, ne produit pas d'effet notable.

Après l'injection suivante de 2 mgr. par kg. (7 mgr. par kg, au total), la respiration s'accélère, et l'animal montre une hyperexcitabilité qui se traduit par l'apparition de secousses.

A la dose de 12 mgr. par kg. on voit la pression baisser, mais le lapin paraît dormir; les réflexes sont affaiblis, même abolis par instant. En continuant les injections, on produit un abaissement de plus en plus notable de la pression, la respiration reste rapide, le poulx à peu près inchangé.

Quand on atteint la dose de 20 mgr. par kg. la pression tombe rapidement malgré l'apparition de convulsions d'abord limitées à la face, puis généralisées. Puis la respiration s'arrête et l'animal ne survit que grâce à la respiration artificielle. Cette dernière fait monter la pression, (de 20-80), mais celle-ci reste au-dessous de sa valeur initiale. Aussitôt que l'on reprend les injections de Diocaïne, la pression retombe de nouveau. La respiration spontanée ne revient plus, tandis que les secousses convulsives ont fait leur réapparition.

Le cœur s'arrête, bien que l'on continue à faire fonctionner la respiration artificielle, quand l'animal a reçu 10 mgr. par kg. au total. La dose qui tue le cœur est donc 5 fois plus élevée que celle qui arrête la respiration.

Une injection de chlorhydrate d'Adrénaline faite au moment où le lapin avait reçu 35 mgr. de Diocaïne par kg., produit une faible élévation de la pression, preuve évidente de l'atteinte du myocarde. Vers la fin de l'expérience (pression à ce moment au dessous de 10 mm.) l'Adrénaline donne encore une réaction, mais courte et peu marquée.

La faradisation du pneumogastrique, dans sa continuité,

pratiquée lorsque le lapin avait reçu 35 mgr. par kg., a eu pour effet de ralentir le pouls, sans influencer la pression d'une manière notable.

En résumé, l'animal passe donc par les phases suivantes :

Respiration accélérée, Secousses (7 mgr. par kg.)

Calme.

Chute de la pression. nouvelles secousses de plus en plus fortes.

Flaccidité.

Arrêt de la respiration (20 mgr. par kg.)

Respiration artificielle : la pression baisse.

Secousses.

Flaccidité, arrêt du cœur (100 mgr. par kg.)

EXPÉRIENCE N° 3.

LAPIN 2560 gr.

Injectons intraartérielles d'une solution de Diocaïne à

2 $\frac{0}{100}$, puis à 5 $\frac{0}{100}$.

Heure	Pression	Puls.	Respir.
3.35'			Mise au kymographe.
37'	91		44
41'	90		40
43'			
59'	90	216	48
4.00'	94	234	44
			1 ^{re} Injection de Diocaïne, 2,56 cc. à 2 $\frac{0}{100}$ = 2 mgr. par kg. au total.
1'	95	264	40
2'	97	228	40
3'	95	240	40
3'15''			2 ^e Inject. 2 mgr. par kg. = 4 mgr. par kg. au total.
4'	88	216	
5'	90	240	44
6'	96	228	
			Le réflexe cornéen est nul, le réflexe palpébral est paresseux.
7'	104	252	40
			3 ^e Inject. 2,56 cc. = 2 mgr. par kg. = 6 mgr. par kg. au total.
8'	95	234	44

Heure	Pression	Puls.	Respir.	
4. 09'	99	234	40	4 ^e <i>Inject.</i> 2 mgr. par kg. = 8 mgr. par kg. au total. Série de secousses.
10'	100	246		
11'	120	206		La respiration est incomptable. Des convulsions généralisées éclatent et durent 15 à 20 secondes.
12'	104	238	160 165	La respiration est calme.
13'	100	246	255	Quelques secousses isolées, puis le calme revient.
13' 50"	103	228		5 ^e <i>Inject.</i> 2,56 cc. = 2 mgr. par kg. = 10 mgr. par kg. au total.
14'	94		64	Parfois une petite secousse.
15'	94	204	64	
16'	94	204	64	Calme général. Refl. patell. nul.
17'	100		52	6 ^e <i>Inject.</i> 2,56 cc. = 2 mgr. par kg. = 12 mgr. par kg. au total.
18'			25	
19'	90		52	Petit accès convulsif faisant descendre momentanément la pression à 64 mm. de Hg.
20'	82		52	
20' 50"	90	192	52	7 ^e <i>Inject.</i> 2,56 cc. = 2 mgr. par kg. = 14 mgr. par kg. au tot. La pression tombe à la suite de l'injection.
21'	71	192	51	Secousses isolées.
22'	82	204	56	Convulsions faciales et générales.
23'	83			Convulsions de la face et des pattes antérieures. Accès de convulsions ; petites secousses permanentes.
24'	91	198		
24' 50"	90	198		8 ^e <i>Inject.</i> 2,56 cc. = 2 mgr. par kg. = 16 mgr. par kg. au total.
26'	77	198		Les convulsions sont presque continues. Parfois elles sont entrecoupées par des petites périodes de calme.
27'	78	198		Convulsions. Salivation.
28'	84	180		La respiration est incomptable. Convulsions continues.
28' 30				9 ^e <i>Inject.</i> 2,56 cc. = 2 mgr. par kg. = 18 mgr. par kg. au total.

Heure	Pression	Puls.	Respir.
4. 29'	68	168	Respiration incomptable. Convulsions persistantes.
30'	72	0	Pouls complé. Les secousses convulsives deviennent plus rares et moins violentes. <i>La respiration est arrêtée.</i>
31'	64	0	
31' 30''		R.A.	Respiration artificielle. Les secousses convulsives redevennent plus fortes.
31' 30''		»	10 ^e Inject. 2,56 cc. = 2 mgr. par kg. = 20 mgr. par kg. au total.
32'	50	168	»
33'	55	168	» Plus ou moins 15 secousses par minute.
34'	47	168	»
35'	42	162	»
35' 20''			11 ^e Inject. 2,56 cc. = 2 mgr. par kg. = 22 mgr. par kg. au total.
36'	40	174	» Plus ou moins 10 secousses par minute.
37'	40		»
38'	40		»
39'	43		»
40'	40		»
41'	40	162	» 12 ^e Inject. 1,536 cc. à 5 ‰ = 3 mgr. par kg. = 25 mgr. par kg. au total.
42'	38	162	» Plus ou moins 10 secousses par minute.
43'	35	162	»
43' 30			» 13 ^e Inject. 2,56 cc. à 5 ‰ = 5 mgr. = 30 mgr. par kg. au total.
44'	34	162	R.A.
45'	32	162	»
46'	32	150	» Plus ou moins 6 secousses par minute.
46' 30			» 14 ^e Inject. 5,12 cc. à 5 ‰ = 10 mgr. par kg. = 40 mgr. par kg. au total.
47'	28	150	»
48'	26	144	»
49'	24		» Plus ou moins 5 secousses par minute.

Heure	Pression	Puls.	Respir.
4. 50'	22	132	R.A.
50' 30"			» 15 ^e Inject. 5,12 cc. = 10 mgr. par kg. = 50 mgr. par kg. au total.
51'	20	132	» 4 secousses par minute.
52'	17		» 2 secousses par minute.
53'	14	126	» 2 faibles secousses par min.
54'	13	126	»
54' 10"			16 ^e Inject. 5,12 cc. = 10 mgr. par kg. = 60 mgr. par kg. au total.
55'	13		» Animal inerte.
56'	10		» Pouls très faible.
57'	8		»
58'	8		»
58' 30"			17 ^e Inject. 5,12 cc. = 10 mgr. par kg. = 70 mgr. par kg. au total.
59'	8	84	» Les pulsations sont irrégulières.
59' 40			Injection de 5 gouttes de chlo- rhydrate d'Adrénaline à 1 ⁰ / ₁₀₀ .
5. 00'	9		»
1'	18		»
2'	42		»
3'	33		»
4'	23	110	»
4' 30"			18 ^e Inject. 5,12 cc. = 10 mgr. par kg. = 80 mgr. par kg. au total.
5'	18		»
6'	17		» Le pouls est très irrégulier.
7'	16		»
7' 30			» 19 ^e Inject. 10 mgr. par kg. = 90 mgr. par kg. au total.
8'	14	80	» Les pulsations sont très irrégulières.
9'	9		» Les pulsations sont de plus en plus faibles.
10'	7		»
11'	6	30	»
12'			» Le pouls est marqué à peine sur le tracé.
13'	5	0	» Arrêt du cœur.

Rien de particulier à l'autopsie, macroscopiquement.

Dans cette expérience, l'injection de 6 mgr. de Diocaïne par kg. (en 3 fois) ne produit aucune manifestation apparente dans l'état du lapin.

A la dose de 8 mgr. par kg., la respiration s'accélère, l'apparition de secousses démontre une hyperexcitabilité de l'animal.

L'injection de 10-12 mgr. par kg. est suivie d'un calme relatif, puis surviennent de nouvelles secousses et la pression baisse.

Après avoir reçu 16 mgr. par kg., le lapin présente une forte accélération de la respiration, la pression baisse, les convulsions, nombreuses d'abord, diminuent ensuite de nombre et de force, puis flaccidité de l'animal.

A 18 mgr. par kg. la respiration s'arrête. On met en action la respiration artificielle; les secousses redeviennent plus fortes, la pression continue à chuter.

Une injection de chlorhydrate d'Adrénaline (quand le lapin avait reçu 70 mgr. de Diocaïne par kg.) ne produit que peu d'effet. L'atteinte du myocarde est précoce et puissante, mais l'arrêt du cœur ne se produit qu'à la dose de 90 mgr. par kg.

La dose qui tue le cœur est donc ici encore 5 fois plus élevée que celle qui arrête la respiration.

Donc, en résumé :

Respiration accélérée, secousses (8 mgr. par kg.)

Calme.

Chute de la pression, secousses.

Flaccidité, arrêt de la respiration (18 mgr. par kg.)

Respiration artificielle, secousses, pression basse.

Flaccidité, arrêt du cœur (90 mgr. par kg.)

EXPÉRIENCE N° 4.

LAPIN 2400 gr.

Injectons intraartérielles de Diocaïne à 2 $\frac{0}{100}$ puis à 5 $\frac{0}{100}$.

Heure	Pression	Puls.	Respir.
3.53'			Mise au kymographion. Animal tranquille. Pression normale, pulsations régulières. Respiration calme.
55'	89	270	40
56'	88	264	40
58'	86	270	40
59'	91	264	40
4.00'	90	264	44
			1 ^{re} Injection de Diocaïne. 2,4 cc. à 2 $\frac{0}{100}$ = 2 mgr. par kg. au total.
00'30"	74		L'injection est suivie d'une chute de la pression ; celle ci ne tarde pas à reprendre son niveau initial. Une secousse la fait monter temporairement à 110.
1'	86	264	40
2'	86	282	44
3'			La pression est un peu irrégulière : 78-92.
4'	85	258	36
5'	77	270	40
6'	82	252	36
7'	79	264	36
8'	81	240	36
8'20"			3 ^e Inject. 2,4 cc. = 2 mgr. par kg. = 6 mgr. par kg. au total.
8'50"	70		Chute de la prssion à 70. Une secousse la fait monter à 88.
9'	81	240	36
10'	82	252	40
12'	81		Parfois un petit mouvement spasmodique.
12'20"			4 ^e Inject. 2,4 cc. = 2 mgr. par kg. = 8 mgr. par kg. au total.

Heure	Pression	Puls.	Resplr.
4. 13'	76		40 Les secousses spasmodiques augmentent de fréquence.
14'	78		40
15'			39
16'	84	234	36
16' 30''	87	216	28 5 ^e <i>Inject.</i> 2,4 cc. = 2 mgr. par kg. = 10 mgr. par kg. au total.
17'	94	204	45 Les secousses convulsives sont assez fortes. La pression monte et le pouls se ralentit. La respiration s'accélère.
18'	120	204	78
19'	120		88
20'	114	200	
20' 10''			6 ^e <i>Inject.</i> 2,14 cc. = 2 mgr. par kg. = 12 mgr. par kg. au total.
21'	104	216	64 La pression se maintient en plateau. Le pouls est régulier. Les secousses ont disparu momentanément.
22'	108	210	Convulsions faciales. Tremblement incessant des pattes antérieures.
23'	94	228	64
23' 20''			7 ^e <i>Inject.</i> 2,14 cc. = 2 mgr. par kg. = 14 mgr. par kg. au total.
24'	83		56 Petites secousses des membres.
25'	87	234	48 Le pouls est trigéminé. Un accès de convulsions généralisées éclate subitement et dure 15 secondes environ.
26'			60
27'	88	234	Les petites secousses reprennent. Pouls trigéminé. Un calme relatif renaît.
27' 30''			8 ^e <i>Inject.</i> 2 mgr. par kg. = 16 mgr. par kg. au total.
28'	90		64 Convulsions faciales violentes. Pression ondulante 82-102.
29'	92	234	64 Les secousses isolées se rapprochent de plus en plus.
30'	89		88 Nouvelles crises de convulsions généralisées suivies de fortes secousses isolées.
31'	88		

Heure	Pression	Puls.	Respir.
4.31'30"			La respiration est incomptable. 9 ^e <i>Inject.</i> 2 mgr. par kg. = 18 mgr. par kg. au total.
32'	76	0	Convulsions généralisées. Respiration arrêtée.
33'		+100	Convulsions, salivation abondante. La respiration réapparaît.
34'	52	0	Secousses isolées.
35'	48	180	0 Le sang noircit dans la canule de F. Franck.
35'20"			10 ^e <i>Inject.</i> 2,14 cc. = 2 mgr. par kg. = 20 mgr. par kg. au total. Les secousses deviennent plus rares et s'arrêtent à 4 h. 35.40.
36'	24	168	0 L'animal est inerte, le pouls est misérable.
36'30"		R.A.	Mise en train de la respiration artificielle.
37'	12	»	La pression remonte rapidement, les pulsations sont plus fortes.
38'	30	168	»
39'	42	216	» 11 ^e <i>Inject.</i> 2 mgr. par kg. = 22 mgr. par kg. au total.
39'30"			Arrêt de la R.A. On observe des secousses et des mouvements respiratoires spontanés.
40'	54	irrégul. ±100	Respiration spontanée.
41'	60	168	La respiration est incomptable. Les secousses sont de plus en plus nombreuses et la respiration cesse.
42'	52	162	0
43'	44	156	0 Secousses rares.
43'30"		0	Plus de secousses. L'animal est flasque.
44'	28	0	
44'30"	10	incompt.	R.A. Mise en œuvre de la respiration artificielle.
45'	12	»	La pression se relève. Les battements cardiaques deviennent plus vigoureux.
46'	22	150	
46'30"			<i>Inject.</i> de 2 1/2 gouttes de chlorhydrate d'AdrénaLine à 1 ⁰ /100.
47'	44	168	»

Heure	Pression	Puls.	Respir.
4. 47' 40''			» Arrêt de la respiration artificielle
48'	89	162	+55 Respiration spontanée.
49'	82	arythm.	La respiration est très faible.
49' 20''			12 ^e Inject. 1,44 cc. à 5 ⁰ / ₁₀₀ = 3 mgr. par kg. = 25 mgr. par kg. au total.
49' 20''		R.A.	Respiration artificielle.
50'	67	»	Série de secousses convulsives.
51'	76	»	L'animal est calme.
52'	96	»	
53'	90	»	Rares secousses, 1-2 par minute.
			Une forte secousse produit quelques ondulations assez marquées de la pression 68-90-72-92.
54'	71	»	
54' 20''		»	13 ^e Inject. 2.4 cc. à 5 ⁰ / ₁₀₀ = 5 mgr. par kg. = 30 mgr. par kg. au total.
55'	68	168	» Arythmie, faux pas du cœur. Les secousses augmentent de fréquence.
56'	72	162	» Le pouls se régularise.
57'	66	»	14 ^e Inject. 4.8 cc. à 5 ⁰ / ₁₀₀ = 10 mgr. par kg. = 40 mgr. par kg. au total.
58'	43	162	» Secousses très nombreuses et violentes. Faux pas du cœur fréquents : 20 par minute.
59'	40	162	R.A. 10 secousses environ par minute.
5.00'	37	156	»
1'	34	156	»
1' 30''		»	15 ^e Inject. 10 mgr. par kg. = 50 mgr. par kg. au total. 10-12 secousses par minute.
2'	31	150	»
3'	29	150	»
3' 50''		»	Inject. de 3 gouttes de chlorhydrate d'Adrénaline à 1 ⁰ / ₁₀₀ .
4'	29	132	»
5'	38	138	» 10 secousses par minute.
6'	44	138	»
7'	44	»	Inject. de 3 gouttes de chlorhydrate d'Adrénaline à 1 ⁰ / ₁₀₀ .
7' 50''	61	»	16 ^e Inject. 10 mgr. par kg. — 60 mgr. par kg. au total.

Heure	Pression	Puls.	Respir.
5.08'	50		R.A.
9'	62	150	»
10'	60	144	» 10 secousses par minute environ.
11'	59	132	»
12'	60	132	» 17 ^e Inject. 4,8 cc. = 10 mgr. par kg. = 70 mgr. par kg. au total.
13'	40	120	» Les secousses restent inchangées.
14'	34	102	» Le pouls devient plus faible et moins régulier.
15'	27	90	»
16'	23	72	» 18 ^e Inject. 10 mgr. par kg. = 80 mgr. par kg. au total.
17'	16	72	» Les secousses cessent.
18'	18	72	» Inject. de 6 gouttes de chlorhydrate d'Adrénaline à 1 ‰.
19'	72	114	» Rares et faibles secousses, 3-4 par minute.
20'	84	144	»
20'40''			» 19 ^e Inject. 10 mgr. par kg. = 90 mgr. par kg. au total.
21'	49	90	»
22'	18	72	» Pouls très faible. Animal flasque.
23'	13	incomptable	»
24'	8	»	»
24'25''	8	Arrêt	»
26'	6	0	» Arrêt du cœur.

4 injections successives de Diocaine qui portent la dose totale à 8 mgr. par kg. ne produisent aucun effet notable, à l'exception d'un certain degré d'hyperexcitabilité.

A la dose de 10 mgr. par kg. la respiration s'accélère brusquement et la pression monte en même temps. Le lapin présente des secousses.

Après injection de 12 mgr. par kg. la pression commence à baisser, le lapin est calme.

De nouvelles secousses toujours plus nombreuses se produisent à 14 mgr. par kg.

18 mgr. par kg. est la dose qui fait arrêter la respiration. Sous l'influence de la respiration artificielle pratiquée

aussitôt, la pression monte temporairement à une hauteur de 50 % environ de celle du début de l'expérience; l'animal présente de nouveau des secousses. La respiration spontanée apparaît pendant un moment.

Lorsque le lapin a reçu 20 mgr. par kg., la pression baisse de nouveau, la respiration spontanée disparaît.

Une injection de chlorhydrate d'Adrénaline pratiquée à ce moment là (22 mgr. par kg.) est suivie d'un effet assez marqué; la pression monte à sa valeur initiale, mais ne la dépasse pas.

A la dose de 50 mgr. de Diocaïne par kg., faible effet par l'Adrénaline.

A la dose de 70 mgr. par kg. la pression baisse, malgré l'existence de convulsions.

Le cœur paraît sérieusement atteint; le lapin ayant reçu 80 mgr. de Diocaïne par kg. ne présente plus aucune montée de la pression à la suite d'une injection d'Adrénaline.

L'arrêt du cœur a lieu à la dose de 90 mgr. par kg. Pour arrêter le cœur il a fallu une dose 5 fois plus élevée que celle qui produit l'arrêt de la respiration.

En résumé :

Respiration accélérée, secousses (10 mgr. par kg.)

Calme.

Chute de la pression, secousses:

Flaccidité, arrêt de la respiration (18 mgr. par kg.)

Respiration artificielle, secousses.

Flaccidité, arrêt du cœur (90 mgr. par kg.)

En résumé nous pouvons dire :

L'injection de doses fractionnées de Diocaïne produit une accélération de la respiration aussitôt que la dose to-

tale injectée atteint environ 7-10 mgr. Bientôt après survient une période d'hyperexcitabilité.

En général, à 12-15 mgr. par kg., la pression baisse plus ou moins rapidement, malgré l'apparition de secousses qui vont en augmentant de nombre et d'intensité.

L'arrêt de la respiration survient à la dose 18-20 mgr. par kg. sauf chez le lapin préalablement éthérisé qui lui, a exigé 32 mgr. par kg. pour que le centre respiratoire soit paralysé. La fonction respiratoire est *définitivement* abolie après injection de 20 mgr. par kg.

Le myocarde est atteint d'emblée : aussitôt que la dose de Diocaine dépasse 40-50 mgr. par kg. l'Adréaline ne produit plus qu'une action assez faible.

L'atteinte de la fibre cardiaque est démontrée aussi par l'apparition du pouls alternant, d'un pronostic moins sombre chez le lapin qu'en clinique humaine. On l'a observé quand la pression avait été déjà assez fortement abaissée, sous l'influence d'une dose de 40 mgr. environ.

La dose mortelle pour le cœur (90-100 mgr. par kg.) est 5 fois plus élevée que celle qui tue la respiration.

L'autopsie nous a toujours montré l'absence de vasodilatation générale, et surtout point de vasodilatation abdominale.

En *comparant* nos expériences avec d'autres exécutées de même manière avec d'autres anesthésiques locaux, au laboratoire de thérapeutique de Genève, nous pouvons dresser le tableau comparatif suivant :

A la suite d'injections intraartérielles fractionnées de solutions à 2-5 $\frac{0}{100}$ on observe chez le lapin — les doses étant exprimées en mgr. par kilogramme d'animal :

Avec :	Accélération nette de la respiration	Accès convulsif	Arrêt de la respiration
Diocaïne	7-10	8-10	18-20
Cocaïne	6-7	6-8	20-30
Alpine (Steinberg) . .	20-25	25-30	70-80
Anesthésique butylique (Jacottet)	30-40	30-40	90-100
Tropacocaïne (Guillermine)	60-80	40-70	130-200
Novocaïne	35-40		280-340

La Diocaïne est donc très comparable à la cocaïne et bien plus toxique que les autres anesthésiques locaux mentionnés. Elle atteint le centre respiratoire plus rapidement que ne le fait la cocaïne, et le met hors de fonction à une dose sensiblement inférieure.

III. Effets sur le système nerveux périphérique

Pour étudier l'action de la Diocaïne sur le système nerveux périphérique, nous avons utilisé les voies suivantes :

- 1) Instillations dans le cul de sac conjonctival.
- 2) Injections dans le derme.
- 3) Injections dans la gaine d'un nerf mixte.

1) Effets sur l'œil.

En ce qui concerne les effets sur la conjonctive et la cornée, la Diocaïne s'est révélée anesthésique très puissant. Des solutions extrêmement faibles, à 1 : 8000 par exemple, produisent déjà une faible anesthésie de la cornée d'une durée de 24 minutes environ ; en effet le réflexe cornéen est très affaibli, mais pas aboli complètement.

Plus la solution est concentrée, plus la puissance et la durée de l'anesthésie augmentent. Une solution à 5 ‰ produit un effet d'une heure et 20 minutes environ (absence absolue du réflexe cornéen lors de l'attouchement de la cornée). L'instillation même produit au premier moment une certaine irritation ; l'on voit souvent le lapin fermer l'œil, et l'on constate l'apparition de larmoiement qui dure plus ou moins longtemps. On voit même le lapin s'essuyer l'œil avec ses pattes.

Pour comparer la puissance anesthésiante des deux substances, nous avons instillé dans un œil du lapin de la Diocaïne, et de la cocaïne dans l'autre. Nos expériences ont démontré que le pouvoir anesthésiant de la Diocaïne est supérieur à celui de la cocaïne, puisqu'il faut une solution de cocaïne à 1 : 3000 pour obtenir une faible anesthésie, tandis qu'à 1 : 8000 déjà, la Diocaïne nous donne le même effet.

Voici un petit tableau qui nous permet de comparer la durée de l'effet obtenu avec différentes solutions des deux anesthésiques :

Cocaïne		Diocaïne	
Solution	Durée de l'anesthésie	Solution	Durée de l'anesthésie
—	—	0,25 $\frac{0}{100}$	10-15 min.
1 $\frac{0}{100}$	15-20 min.	0,33 $\frac{0}{100}$	20 »
2 $\frac{0}{100}$	35-40 »	0,50 $\frac{0}{100}$	30 »
5 $\frac{0}{100}$	45-60 »	1 $\frac{0}{100}$	60 »
—	—	2 $\frac{0}{100}$	60-75 »
—	—	5 $\frac{0}{100}$	60-90 »

Une solution à $\frac{1}{2} \frac{0}{100}$ de Diocaïne agit donc environ aussi longtemps qu'une solution de cocaïne 30-40 fois plus forte (1 $\frac{1}{2} \frac{0}{100}$).

Sans parler de l'anesthésie même, nous pouvons comparer les effets de la Diocaïne avec ceux de la cocaïne de la manière suivante :

	Diocaïne	Cocaïne
Influence sur la cornée	nulle	dépoli
» circulation	légère rougeur	pâleur
» sécrétion	larmolement	nulle
» pupille	nulle	mydriase

Suivent quelques protocoles de nos expériences :

EXPÉRIENCE N° 1

LAPIN.

2 h. 59 Instillation dans l'œil de 2 gouttes d'une solution de Diocaïne à 1 : 4000.

2 h. 59 $\frac{1}{2}$. Réflexe cornéen très amoindri.

3 h. 15. Sensibilité normale. Point de rougeur ni de sécrétion lacrymale.

EXPERIENCE N° 2

LAPIN.

4 h. 31. Instillation dans l'œil de 2 gouttes d'une solution de Diocaïne à 1 $\frac{0}{100}$.

Tout de suite après l'instillation : anesthésie complète de la cornée. Un peu de rougeur des muqueuses.

5 h. 32. Sensibilité de la cornée normale.

Durée de l'anesthésie : 1 heure.

EXPERIENCE N° 3

LAPIN.

2 h. 55. Instillation dans l'œil de 3 gouttes d'une solution de Diocaïne à 5 $\frac{0}{100}$.

Tout de suite après l'instillation : insensibilité de la cornée. Un peu de rougeur et de larmoiement.

4 h. 20. Sensibilité revenue.

Durée de l'anesthésie : 4 h. $\frac{1}{2}$ environ.

EXPERIENCE N° 4

Œil gauche.

5 h. 27. Instillation dans l'œil de 3 gouttes d'une solution de Diocaïne à 1 : 2000.

Le réflexe cornéen est aussitôt aboli. Insensibilité de la cornée.

5 h. 47. Le réflexe cornéen est revenu, mais faible.

5 h. 48. Réflexe cornéen normal.

Anesthésie environ 20 minutes.

Œil droit.

5 h. 25. Instillation dans l'œil de 3 gouttes d'une solution de cocaïne à 1 $\frac{0}{100}$.

Tout de suite après : anesthésie de la cornée.

5 h. 32. La sensibilité de la cornée revient faiblement.

5 h. 40. Sensibilité normale.

Anesthésie environ 5-10 minutes.

2) Effets sur les terminaisons nerveuses sensitives cutanées.

Nous avons fait des injections dans le derme du cobaye selon la méthode du Prof. A. Moukhtar. Elle nous permet d'observer exactement les effets d'un anesthésique sur les terminaisons nerveuses. C'est ainsi que le Prof. Moukhtar décrit sa manière de procéder¹ :

« Au cours d'études entreprises dans le laboratoire de M. le Prof. Mayor, nous avons trouvé un procédé qui, pour les recherches pharmacodynamiques, offre toute la sensibilité désirable. Nous avons, en effet, constaté que le réflexe qu'on provoque chez les cobayes en effleurant très légèrement la peau de la région dorsale, permettait l'étude de la plus légère diminution de sensibilité locale. Ce réflexe, ajoutons-le, se manifeste sous forme de contractions brusques du peaucier, qui tiraillent le tégument, soit dans le sens de l'extrémité céphalique, soit dans la direction de l'extrémité caudale.

Ceci dit, voici comment on doit procéder à l'expérience : on choisit un cobaye, à poils blancs de préférence, pour pouvoir étudier les modifications éventuelles de coloration du tégument. On coupe aux ciseaux, et à ras, les poils de la région dorso-lombaire au voisinage de la colonne vertébrale, puis on pratique dans cette région une injection intradermique (aiguille enfoncée parallèlement à la surface cutanée) de une ou deux gouttes de la substance à expérimenter. »

Il résulte de nos recherches faites selon le procédé cité, qu'avec la Diocaïne l'anesthésie s'obtient déjà quand on utilise une solution à 1 : 20000. A cette concentration,

¹ Voir Comptes rendus de la Société de Biologie, 64^e année, 1909, t. I, p. 489.

l'effet dure 8-15 minutes ; à 1 : 5000 il est de 1 h. 50 minutes environ, à 2 $\frac{0}{100}$ de 6 $\frac{1}{2}$ heures. L'injection même ne paraît pas être douloureuse : la place injectée ne montre pas de vasodilatation nette au premier moment, et aucun trouble trophique (nécrose, ulcération) consécutif.

Quand on compare l'action de la Diocaïne à celle d'autres anesthésiques locaux, on constate une supériorité incontestable de notre médicament. D'après différents travaux faits au Laboratoire de thérapeutique de Genève, une solution à 1 $\frac{0}{10}$ injectée dans le derme donne une anesthésie pendant :

20-25 minutes avec la novocaïne,

40-60 » » cocaïne,

40-60 » » l'alypine

70-75 » » l'anesthésique butylique.

tandis que la Diocaïne à 1 : 5000 donne déjà une anesthésie de plus de 1 $\frac{1}{2}$ heures, et une solution à 1 : 20000 produit encore une anesthésie nette pendant 5-10 minutes, une solution à 1 : 1000 agit déjà pendant plus de 6 heures.

Si l'activité de la Diocaïne est au moins 50 fois plus puissante que celle de la novocaïne, la Diocaïne est par contre 15-20 fois plus toxique que cette dernière. La supériorité de la Diocaïne sur les anesthésiques courants n'est donc pas aussi considérable que les chiffres pourraient le faire supposer.

Nous faisons suivre 3 de nos protocoles d'expériences :

EXPERIENCE N° 1

COBAYE

3 h. 58. Injection intradermique de 1 goutte d'une solution de Diocaïne à 1 : 20000. L'anesthésie est immédiate. Le diamètre du champ anesthésié est environ de 9^{mm}.

4 h. La surface insensible a beaucoup diminué. Elle est de 1^{mm} de diamètre environ, et est entourée d'une zone hyposensible.

- 4 h. 03. La sensibilité est revenue sur toute l'étendue de la surface précédemment anesthésiée.

EXPERIENCE N° 2

COBAYE.

- 3 h. 48. Injection intradermique de 1 goutte d'une solution de Diocaïne à 1 : 5000. Anesthésie immédiate.
3 h. 56. L'anesthésie persiste.
4 h. 02. Hypoesthésie de la zone injectée.
4 h. 14. La sensibilité est revenue, sauf pour une petite zone restée hyposensible, au centre de la surface précédemment injectée.
5 h. 30. La sensibilité est revenue partout.

EXPERIENCE N° 3

COBAYE.

- 10 h. 45. Injection intradermique de 1 goutte d'une solution de Diocaïne à 2 $\frac{0}{100}$. L'anesthésie est immédiate.
3 h. 10. Il ne reste plus qu'un petit champ anesthésié, entouré d'une zone hyposensible.
4 h. 55. Statu quo.
5 h. 45. La sensibilité est entièrement revenue.

3) Effets sur le tronc nerveux.

Lorsqu'on injecte un anesthésique dans la gaine d'un nerf, il se produit une interruption fonctionnelle au point de l'injection qui devient en même temps inexcitable. François Franck a appelé ce phénomène « Section physiologique ».

S'il s'agit d'un nerf mixte, comme le sciatique, la section existe aussi bien pour la sensibilité que pour la motilité. Si nous appliquons sur le point injecté deux électrodes parcourues par un courant faradique, l'animal ne réagit pas. Appliqué au-dessus du point d'injection, le courant

électrique produit des mouvements de défense de l'animal, mais pas de réaction musculaire en aval.

Si par contre l'on fait passer le courant au-dessous du point injecté, il se produit une réaction musculaire dans la patte correspondante, sans que l'animal manifeste la moindre douleur.

Dans nos expériences nous avons injecté 2 gouttes de solution de Diocaïne à diverses concentrations dans la gaine du sciatique d'un lapin. La section physiologique s'installe quelques minutes après l'injection et dure plus d'une heure. Toujours la section physiologique s'établit d'abord pour la sensibilité, après seulement pour la motilité, et c'est la sensibilité qui tarde le plus longtemps à revenir.

Des solutions étendues de 1 : 1000 ou même de 1 : 2000 donnent une section physiologique prolongée des troncs nerveux. L'abolition de la conduction peut être d'une durée de 1 h. $\frac{1}{2}$ et plus avec des solutions à 1 $\frac{0}{100}$, 50 minutes et plus avec des solutions à 1 : 2000.

Or, d'après d'anciennes recherches, il faut une solution de cocaïne à 1 $\frac{0}{10}$ pour obtenir une section physiologique de la durée de 50 minutes environ. La Diocaïne agit donc à peu près comme la cocaïne, mais à une concentration approximativement 20 fois moindre.

Nous faisons suivre deux de nos protocoles d'expériences :

EXPERIENCE N° 1

- 4 h. 55. Injection dans la gaine du sciatique de 2 gouttes d'une solution de Diocaïne à 1 $\frac{0}{100}$.
- 4 h. 59. Section physiologique s'étendant sur 1 cm. env.
- 5 h. 12. La section physiologique s'étend sur 2 $\frac{1}{2}$ — 3 $\frac{1}{2}$ cm. environ.
- 5 h. 55. Excitabilité et conductibilité revenues pour les fibres motrices. La section physiologique existe encore pour les fibres sensibles.
- 6 h. 30. Etat normal.

EXPERIENCE N° 2

- 5 h. 10. Injection dans la gaine du sciatique dénudé de 2 gouttes d'une solution de Diocaïne à 1 : 2000.
- 5 h. 15. Section physiologique s'étendant sur $1\frac{1}{2}$ cm. environ.
- 5 h. 25. La section physiologique s'étend sur $2\frac{1}{2}$ -3 cm.
- 5 h. 40. La section physiologique existe encore pour la sensibilité, mais elle a disparu pour la motilité.
- 6 h. Etat normal.
-

IV. Discussion

Toxicité générale

La Diocaïne est, par sa formule chimique, un très proche parent de l'holocaïne ; le remplacement, dans une formule donnée, d'un groupe éthyle par un groupe allyle, renforce généralement l'activité, donc aussi la toxicité. Il était à prévoir que la Diocaïne fut plus toxique que l'holocaïne, prévision que l'expérience a vérifiée, chez l'animal à sang froid et à sang chaud.

Pour la *grenouille*, la dose mortelle est de 10 cgr. par kg. La Diocaïne se place donc au premier rang sous ce rapport, bien avant l'holocaïne (24-25 cgr. par kg.) et l'alypine (25 cgr.)

Nos expériences ont démontré que la Diocaïne est 4-5 fois plus nocive (pour la grenouille) que la cocaïne., $2\frac{1}{2}$ fois plus toxique que l'holocaïne.

Le *cobaye* succombe avec 2,5 cgr. par kg. Pour cet animal, la Diocaïne est donc 2 fois plus toxique environ que la cocaïne.

Chez le *lapin*, nous avons trouvé que la dose mortelle est de 4,5 cgr. par kg., donc environ 4-7 fois plus petite que celle de la cocaïne.

En comparant les doses mortelles de différents anesthésiques locaux (chiffres tirés de travaux du Laboratoire de thérapeutique de Genève), nous pouvons dresser le tableau suivant :

Les chiffres indiquent le nombre de centigrammes par kilogr. d'animal.

GRENOUILLE		LAPIN		COBAYE	
Diocaïne	10	Diocaïne	1,8	Diocaïne	2,5
Apothésine	20-25	Holocaïne	3,5-4	Cocaïne	4-5
Holocaïne	24-25	Cocaïne	5	Holocaïne	6
Alypine	25	Alypine	5-7	Alypine	6
Anesth. butylique	35-40	Anesth. butylique	7-8	Stovaïne	14
Cocaïne	42-50	Stovaïne	16	Anesth. butylique	42
Novocaïne	55-60	Apothésine	17	Apothésine	20
Stovaïne	75	Novocaïne	35-40	Novocaïne	35

La mort d'un animal à sang froid, tel la grenouille, ne relevant pas des mêmes troubles pathologiques auxquels succombent les animaux à sang chaud, il n'est pas étonnant de trouver une certaine discordance entre les chiffres de toxicité des divers anesthésiques locaux.

Si nous examinons de près les doses mortelles pour le cobaye et le lapin, nous constatons par contre une concordance remarquable. Pour les deux espèces animales, c'est la Diocaïne qui est de beaucoup le corps le plus toxique, et pour les deux, la transformation de l'holocaïne en Diocaïne a un peu plus que doublé la toxicité.

La comparaison avec la cocaïne et la novocaïne, les deux anesthésiques les plus appréciés actuellement, peut nous fournir un tableau qui mettra en évidence leurs toxicités respectives.

	pour le cobaye	pour le lapin
La toxicité de la novocaïne étant		
représentée par le chiffre	1	1
celle de la cocaïne est de	5	8
celle de l'holocaïne est de	10	6
celle de la Diocaïne est de	25	15

Effets sur la cornée et la conjonctive

Le pouvoir anesthésique tout à fait remarquable de la Diocaïne, qui est encore appréciable quand on emploie une solution à 4 : 8000, a fait apprécier cette substance par les ophtalmologistes. Le fait que la Diocaïne ne produit aucun phénomène d'irritation tant que la concentration en est faible, l'intégrité de la cornée et l'absence d'action sur la pupille, le recommandent en chirurgie oculaire. Dans leurs publications cliniques, M. le Prof. Gourfein, et les Docteurs Lussi et Koby ont insisté sur les grands services que, dans certains cas où la mydriase cocaïnique est gênante ou à redouter, la Diocaïne peut rendre. La stérilisation facile des solutions par l'ébullition est encore à prendre en considération.

Anesthésie locale par injections intra ou hypodermiques.

Nos expériences faites selon le procédé du Prof. Moukhtar d'une part, et nos injections dans la gaine du nerf sciatique d'autre part, montrent encore que la Diocaïne est douée de propriétés anesthésiantes supérieures à celles de la cocaïne et de la novocaïne. Mais, pour produire l'anesthésie locale en chirurgie, la substance active doit être introduite sous la peau ; elle risque alors, après avoir passé dans la circulation, de produire l'intoxication de l'organisme entier.

Il ne suffit donc pas qu'une nouvelle substance soit dépourvue d'action irritante et douée d'un grand pouvoir anesthésique local pour être adoptée en clinique ; il faut encore que sa toxicité soit peu à craindre. Or, comme nous avons vu, la Diocaïne est 15-25 fois plus toxique que la novocaïne (lapin, cobaye), et 5-8 fois plus dangereuse que la cocaïne (mêmes animaux). Il faudrait donc qu'une solution donnée de Diocaïne fût 30 fois plus active au moins qu'une solution de même titre de novocaïne, et 10

fois plus active qu'une solution de cocaïne de même concentration, pour que la Diocaïne pût remplacer *avantageusement* les deux anesthésiques locaux les plus utilisés actuellement.

Nos expériences donnent bien l'impression qu'il en est ainsi, mais avant de recommander la Diocaïne aux chirurgiens il faudrait, par quelques essais faits très prudemment en clinique, vérifier les données expérimentales.

En ce qui concerne l'ophtalmologie, les recherches du Prof. Gourfein ont démontré qu'une solution de Diocaïne à 2 $\frac{0}{100}$ produit la même anesthésie superficielle qu'une solution de cocaïne à 2 $\frac{0}{100}$.

Le Dr Lussi estime équivalente l'action d'une solution de Diocaïne à 2 $\frac{0}{100}$ à celle d'une solution d'alypine à 2 $\frac{0}{100}$, tant qu'il s'agit d'anesthésie de surface.

Pour agir dans la profondeur, la Diocaïne (2 $\frac{0}{100}$) n'atteindrait pas la puissance d'une solution de cocaïne à 3-5 $\frac{0}{100}$.

Il en résulte que, *grosso modo*, chez l'homme, et employée à la même concentration, la Diocaïne est environ 10 fois plus active que la cocaïne. D'autre part elle n'est que 5 fois plus toxique environ que la cocaïne (lapin). On peut donc admettre avec le Prof. Gourfein que, cliniquement, la Diocaïne est moins toxique que la cocaïne.

Circulation et respiration

L'injection intravasculaire chez un lapin neuf, de doses fractionnées qui atteignent 5-7 mgr. par kg. dans l'espace de 10 minutes environ, ne modifie ni le pouls, ni la respiration de l'animal. En continuant les injections, on voit survenir, quand la dose atteint 8-10 mgr. par kg., les premières secousses, en même temps que la respiration

s'accélère. L'arrêt de la respiration se fait au moment où le lapin a reçu 18-20 mgr. par kg.

Si l'on prolonge la vie de l'animal par la respiration artificielle, il faut injecter 90-100 mgr. par kg., c'est-à-dire une dose quintuple de celle qui tue le centre respiratoire, pour arrêter définitivement le cœur. Mais longtemps avant de se paralyser, le cœur subit l'atteinte de la Diocaine, et quand la respiration spontanée disparaît, le cœur est déjà affaibli. Sous ce rapport la Diocaine est donc plus proche de la cocaïne, toxique du cœur, que de la novocaïne, assez inoffensive pour le myocarde.

La Diocaine ne possède pas d'action vasomotrice marquée. La vasodilatation ultime est très probablement d'origine centrale.

Accumulation, accoutumance

Nous n'avons constaté aucun phénomène qui puisse faire supposer la moindre accoutumance, et ceci même après 38 injections en 44 jours. Dans une seule de nos expériences l'on peut admettre une légère accumulation. En effet, le cobaye est mort après la 26^{me} injection d'une petite dose. Après avoir réagi exactement de la même manière lors des 23 premières injections, les effets sont devenus plus marqués à la 24^{me} et à la 25^{me}, à la suite desquelles l'animal a perdu de poids et s'est beaucoup affaibli.

L'examen histologique n'a pourtant pas montré de lésions typiques, ni du côté du foie qui est profondément touché par la cocaïne administrée d'une manière chronique, ni du côté du myocarde. (Prof. Bujard.)

V. Conclusions

Les précédentes recherches nous conduisent aux conclusions suivantes :

1° La Diocaine — chlorhydrate de la p. diallyloxyéthényldiphénylamidine — donc une holocaïne dans laquelle deux éthyles sont remplacés par deux allyles, est un anesthésique local doué d'une grande activité.

2° Comparée aux anesthésiques locaux couramment employés, la Diocaine occupe la première place en ce qui concerne sa puissance. Chez les animaux, une solution faible de Diocaine (1 : 5000 par exemple), agit environ comme une solution 30 fois plus concentrée de cocaïne, et comme une solution 50 fois plus concentrée de novocaïne.

3° Les solutions de Diocaine de faible concentration ($2 \text{ }^0/_{00}$), ne produisent pas d'irritation locale notable (conjonctive, cornée, derme) : même des solutions à $1 \text{ }^0/_{0}$ ne modifient pas la pupille.

4° La toxicité de la Diocaine pour les animaux de laboratoire est très élevée.

Pour le lapin (injections hypodermiques de solutions à $1\text{--}2 \text{ }^0/_{0}$), la Diocaine est 25 fois plus toxique que la novocaïne, 5 fois plus toxique que la cocaïne, $2 \text{ }^1/_{2}$ fois plus toxique que l'holocaïne.

Pour le cobaye (même voie d'introduction, mêmes solutions), la Diocaine est 15 fois plus toxique que la novocaïne, $2 \text{ }^1/_{2}$ fois plus toxique que l'holocaïne, 2 fois plus toxique que la cocaïne.

Il est très probable que cette forte toxicité existe à l'égard de l'organisme humain.

Pour être utilisée sans danger dans les interventions chirurgicales, il faudrait donc que la Diocaine fût au moins 30 fois plus active qu'une solution de même titre de novocaïne et 10 fois plus active qu'une solution de cocaïne de même concentration.

La clinique décidera s'il en est ainsi : en ophtalmologie cela paraît être le cas..

5° L'anesthésie oculaire, par instillations de solutions de Diocaine, paraît être absolument inoffensive, les quantités utilisées étant toujours faibles. En otorhinolaryngologie, ou bien en urologie, la plus grande prudence est à conseiller.

6° Absorbée, la Diocaine agit sur l'appareil cardiovasculaire et sur la respiration. Tout d'abord, la respiration est accélérée, mais bientôt elle se ralentit, et la mort survient par paralysie du centre respiratoire. L'atteinte du myocarde est précoce. La vasodilatation ultérieure est d'origine centrale. Mais, tous ces phénomènes ne s'observent que sous l'influence de quantités passablement élevées. Il est donc probable que la zone maniable de la Diocaine soit suffisamment large pour que des essais cliniques puissent être tentés sans danger.

Bibliographie

Prof. GOURFEIN. La Diocaïne en ophtalmologie. (Revue générale d'ophtalmologie, 40^{me} année, N° 1, janvier 1926).

Dr U. LÜSSI. Ueber ein neues Lokalanästhetikum 88 G. p. Diallyloxyäthyldiphenylamidin-chlorhydrat. (Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1924, N° 25.

Dr F. Koby. Un nouvel anesthésique oculaire, la Diocaïne, particulièrement propre à la tonométrie. (Clinique ophtalmologique N° 8, août 1924).

Errata

Page 8, 2^{me} ligne. Au lieu de : sous forme de sel, lire : sous forme d'un sel.

8^{me} ligne. Au lieu de : consommation, lire : conservation.

Page 12, 12^{me} ligne. Au lieu de : (dans l'espace de 2 20 heures), lire : (dans l'espace de 2 heures 20).

20^{me} ligne. Au lieu de : Deffter, lire : Heffter.

23^{me} ligne. Au lieu de : Jacottet, lire : Jaccottet.

28^{me} ligne. Idem. Idem.

29^{me} ligne. Au lieu de : Stelnberg, lire : Steinberg.

Page 17, 11^{me} ligne. Au lieu de : stovaine, lire : stovaine.

12^{me} ligne. Au lieu de : Jacottet, lire : Jaccottet.

15^{me} ligne. Au lieu de : anesthésine, lire : apothésine.

Page 19, 16^{me} ligne. Supprimer : ne.

Page 20, 22^{me} ligne. Au lieu de : Jacottet, lire : Jaccottet.

24^{me} ligne : Au lieu de : 15-18 cgr. par kg. pour la novocaïne,

lire : 15-18 cgr. par kg. pour l'apothésine,
35-40 cgr. par kg. pour la novocaïne.

Page 25, 5^{me} ligne. Mettre une virgule après : chacune.

Page 27, 20^{me} ligne. Au lieu de : reçu, lire : reçue.

Page 36, 22^{me} ligne. Au lieu de : au tableau, lire : le tableau.

Page 37, 14^{me} ligne. Au lieu de : L'animal assez tranquille, lire : L'animal est assez tranquille.

Page 53, 2^{me} ligne. Au lieu de : envtron, lire : environ.

12^{me} ligne. Au lieu de : par l'Adrénaline, lire : de l'Adrénaline.

Page 55, 6^{me} ligne. Au lieu de : Jacottet, lire : Jaccottet.

Page 65, 27^{me} ligne. Au lieu de :

pour le cobaye | pour le lapin,
lire : pour le lapin | pour le cobaye.

Donc les chiffres se rapportant au cobaye, se rapportent en réalité au lapin, et vice-versa.

Page 66, 8^{me} ligne. Au lieu de : la recommandent, lire : le recommandent.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	7
I. Effets généraux et toxicité	10
A. Action générale	10
1) Chez la grenouille	10
2) Chez le cobaye	15
3) Chez le lapin	19
B. Accoutumance et accumulation	22
II. Effets cardiovasculaires et respiratoires	31
III. Effets sur le système nerveux périphérique	56
1) Effets sur l'œil	56
2) Effets sur les terminaisons nerveuses sensibles cutanées	59
3) Effets sur le tronc nerveux	61
IV. Discussion	64
Toxicité générale	64
Effets sur la cornée et la conjonctive	66
Circulation et respiration	67
Accumulation, accoutumance	68
V. Conclusions	69
Bibliographie	71
Errata	73